

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

248

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Anna HORN

Née le 3 Juin 1916, à Bedzieszyn (Pologne).

30 JUIN 1943

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

**SUR UN CAS
DE LEUCOBLASTOSE MONOCYTOÏDE
CHRONIQUE**

**avec nodules cutanés
et syndrome agranulocytaire terminal**

Président : M. BENARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **HORN.**

Prénom : **Anna.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

HORN (Anna). — Sur un cas de leucoblastose monocytoïde chronique avec nodules cutanés et syndrome agranulocytaire terminal. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 78 p., 1 fig.

Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°

HORN (Anna). — Sur un cas de leucoblastose monocytoïde chronique avec nodules cutanés et syndrome agranulocytaire terminal. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 78 p., 1 fig.

Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°

HORN (Anna). — Sur un cas de leucoblastose monocytoïde chronique avec nodules cutanés et syndrome agranulocytaire terminal. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 78 p., 1 fig.

Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°

HORN (Anna). — Sur un cas de leucoblastose monocytoïde chronique avec nodules cutanés et syndrome agranulocytaire terminal. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 78 p., 1 fig.

Thèse Médec. (Univ.), Paris 1943, N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Anna HORN

Née le 3 Juin 1916, à Bedzieszyn (Pologne).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

**SUR UN CAS
DE LEUCOBLASTOSE MONOCYTOÏDE
CHRONIQUE**

**avec nodules cutanés
et syndrome agranulocytaire terminal**

Président : M. BENARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFINEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLÉRY-RADOT.
Clinique médicale	CATHALA.
	Robert DEBRE.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CADENAT.
Cliniques des maladies infectieuses	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale	BROCC.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	LEVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	LEVEUF.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LOEPER.
Clinique thérapeutique médicale	JEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SENEQUE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique	DONZELOT.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	
	DOGNON.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie	médicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.	JOANNON	Hygiène	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LACOMME	Obstétrique.	
BONNET	Bactériologie		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BOULIN	Pathologie	médicale.	LAVIER	Parasitologie.	
BROUET	Pathologie	médicale.	LELONG	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.		LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
CACHERA	Pathologie	médicale.	LENEGRE	Pharmacologie.	
CORDIER	Anatomie.		Mlle J. LEVY	Pathologie	médicale.
COSTE	Pathologie	médicogicale.	MARCHAL	Pathologie	chirurgicale.
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MENEGAUX	Pathologie	médicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	MOLLARET	Pathologie	médicale.
DELAY	Pathologie	médicale.	MOUQUIN	Pathologie	chirurgicale.
DESGREZ (H.)	Physique.		PATEL	Ophthalmologie.	
DESOILLE	— Médecine légale.		RENARD	Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RENARD	Pathologie	chirurgicale.
DOGNON	Physique.		RICHET		
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.	SICARD	Pathologie	médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	SOULIE	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		SUREAU	Pathologie	médicale.
GARCIN	Pathologie	médicale.	TURPIN	Pathologie	chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-	Anatomie	pathologique.	WILMOTH	Pathologie	médicale.
VILLARS					

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.			MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie	Pathologie.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		LE LORIER	— Obstétrique.	
GUENIOT	Obstétrique.		NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirurgicale.	PIEDELIEVRE . .	Médecine légale.	
			VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
LAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES	
SEZARY		MOULONGUET	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Avec ma tendresse filiale attristée.

A MA MERE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A Monsieur le Professeur HENRI BENARD
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine

Qui m'a accueilli avec tant de bienveillance, m'ouvrant les portes de son service et de son laboratoire.

Je lui dois le sujet de cette thèse, pour laquelle il m'a si largement prodigué ses enseignements, ses conseils et ses lumières.

Qu'il veuille bien accepter ici le témoignage de mon profond attachement et de mon inaltérable gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

Dont l'enseignement si précieux et l'accueil toujours bienveillant resteront pour moi l'impérissable symbole d'une France riche de sa pensée rayonnante et fidèle à son hospitalité séculaire.

A Monsieur le Docteur MAURICE DEPARIS
Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin Assistant des Hôpitaux

*Qui ne m'a ménagé ni son aide, ni ses
conseils et m'a guidé pas à pas dans ce
travail.*

*Avec l'expression de ma sympathie et de
ma reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur PAUL RAMBERT
Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin Assistant des Hôpitaux

En remerciement pour son enseignement au cours de notre séjour à l'Hôtel-Dieu et en témoignage de vive gratitude pour les conseils qu'il nous a donnés pour ce travail.

INTRODUCTION

Aux confins des leucoses et des réticulo-endothélioses existent un certain nombre de faits difficilement classables. C'est un cas de ce genre que nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre Maître, M. le Professeur Henri BÉNARD, à l'Hôtel-Dieu.

La singularité de cette observation nous a incité à consacrer notre thèse à la discussion de la place nosologique qui peut lui être assignée.

Un homme de 33 ans est hospitalisé en raison d'une stomatite ulcéro-nécrotique. L'examen du sang montre une leucocytose importante et une disparition presque complète des granulocytes, mais ce qui confère à cette observation son caractère singulier c'est l'existence d'une infiltration cutanée réalisant de nombreux nodules évoluant depuis deux ans et d'une volumineuse hépato-splénomégalie. L'hémogramme, le splénogramme et le myélogramme montraient la présence d'éléments immaturés s'écartant de tous les types connus.

Si la poussée leucémique que nous avons observée apparaît comme un épisode terminal, cette association inhabituelle de dermatose chronique et d'hépatosplénomégalie constitue un fait insolite, dont nous n'avons retrouvé dans la littérature aucun autre exemple. Les examens histologiques, pratiqués par M^{re} le Docteur TISSIER, ont montré une infiltration diffuse non seulement des organes hématopoïétiques, mais encore d'autres viscères rappelant les lésions obser-

vées dans les leucoses sans modification notable du système réticulo-endothélial.

Il est bien évident qu'en l'absence de toute observation comparable, il est difficile d'assigner à notre cas une place définitive et nous nous proposons de montrer ses points de contact avec les syndromes identifiés, ainsi que ses caractères atypiques.

M. le Professeur BÉNARD a eu la très grande bienveillance de nous confier cette observation comme sujet de notre thèse et nous tenons à l'en remercier bien vivement.

Nous donnerons d'abord l'observation qui fait l'objet de ce travail.

OBSERVATION

Le 24 janvier 1942, M. And..., âgé de 33 ans, mécanicien, était hospitalisé salle Saint-Thomas, à l'Hôtel-Dieu, dans le service du Professeur BÉNARD, pour stomatite nécrotique.

Le début de cette stomatite remonte à 10 jours environ, marqué par des douleurs lors des repas, un suintement hémorragique au brossage des dents, la constatation d'un enduit blanchâtre au niveau des molaires et une sensation de fatigue progressive. Le malade se rend à la consultation dentaire de l'Hôtel-Dieu, où un traitement local est conseillé. Devant l'aggravation des symptômes et la sensation de malaise général, il se présente à nouveau à la consultation dentaire où le Docteur RAISON, devant l'extension et les caractères de cette stomatite, pense à une affection sanguine et conseille l'hospitalisation.

Dès l'enfance, il a présenté de fréquentes épistaxis. Depuis plusieurs années, il avait eu à intervalles irréguliers des accès fébriles avec frissons, points de côté, sueurs profuses durant 3-4 jours.

Il a contracté la syphilis il y a quinze ans. Il a présenté, à cette époque, un chancre; la réaction de Bordet-Wassermann était positive. Un traitement arsénical et mercuriel a été poursuivi pendant plus de 3 ans et les réactions sérologiques sont devenues négatives.

Il reconnaît avoir fait usage immodéré de vins et d'appétitifs et présentait des pituites matinales.

Mais le début réel de la maladie semble remonter à deux ans. Il a été caractérisé par trois ordres de symptômes :

1° *une asthénie s'accroissant par périodes, au point de né-*

cessiter l'arrêt du travail à des intervalles de plus en plus rapprochés;

- 2° *des douleurs rhumatismales* plus ou moins nettement localisées aux articulations, en particulier aux épaules;
- 3° *par une dermatose chronique* dont nous verrons les caractères morphologiques.

Retenons dès à présent que d'emblée les nodules cutanés étaient nombreux, que certains d'entre eux présentaient une évolution nettement régressive, sans qu'il y ait jamais eu disparition complète de tous les éléments, que pendant la guerre il fut dirigé sur un centre dermatologique d'armée où, sur la notion de syphilis ancienne, un traitement spécifique fut institué, il fut inefficace et le malade retourna à son corps, non guéri. C'est sur cet état morbide d'évolution chronique que sont survenus les accidents buccaux qui ont amené l'hospitalisation.

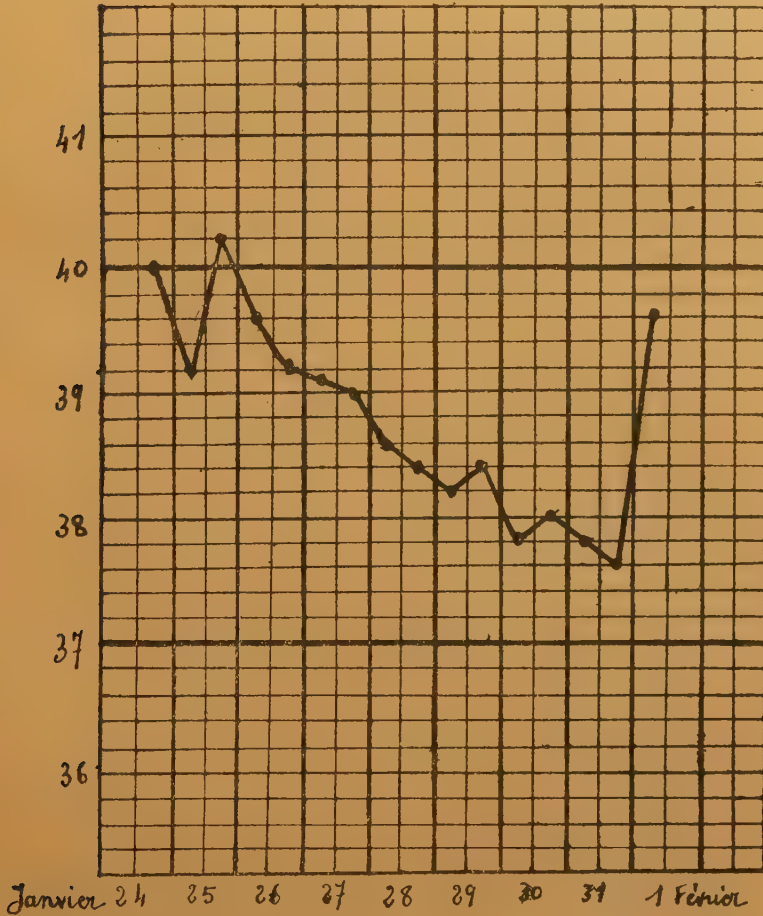
Le 24 janvier 1942 on constate :

- 1° *un syndrome infectieux qui, d'emblée, donne une impression de haute gravité.*

La fièvre atteint 40° et se maintient autour de 39°5-40° pendant 48 heures; elle ne s'accompagne pas de frissons. La face est vultueuse, couverte de sueurs, le pouls est rapide et mou, la tension artérielle à 10.5-6; les urines peu abondantes : 250 cc., ne contiennent pas d'albumine, mais ce qui retient l'attention c'est *la prostration extrême, véritable sensation d'anéantissement*, rendant le moindre effort pénible. Contrastant avec cette adynamie, l'intelligence est intacte. L'anorexie est complète.

- 2° L'examen de la bouche met en évidence *une stomatite ulcéro-nécrotique*. L'haleine est fétide, la déglutition très douloureuse, un trismus serré rend l'examen difficile, un enduit putrilagineux recouvre des petites ulcérations saignant au moindre contact. Elles siègent sur les deux mâchoires, formant au niveau des grosses molaires une plaque sphacélique débordant largement sur la muqueuse jugale et la voûte du palais. La pince en arrache de larges lambeaux. Le pharynx et les amyg-

dales sont indemnes. La note hémorragique se borne au saignement au contact, l'enduit est blanchâtre, non hémorragique.



Malgré l'importance de ces lésions, les ganglions satellites sont à peine tuméfiés et sensibles à la pression.

3° *La rate et le foie sont énormes.* Le bord supérieur du foie affleure le 5^e espace, le bord inférieur déborde de 9 travers de doigt les fausses côtes sur la ligne mame-

lonnaire droite. L'incisure entre les lobes gauche et moyen est nettement perçue, le lobe gauche barre l'épigastre à un travers de main au-dessous de l'appendice xyphoïde et rejoint le rebord costal gauche au niveau de la 8^e côte. La surface est lisse, de consistance ferme, sensible.

La *rate* est énorme : son pôle inférieur atteint la ligne bisiliaque débordant de 6 travers de doigt le rebord costal; ferme, régulière, elle est un peu sensible à la percussion. La matité splénique s'étend sur un travers de main au niveau de la ligne axillaire postérieure. Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale, ni subictère, ni pigments biliaires, ni urobiline dans les urines.

Les *ganglions* sont normaux. On ne note que quelques petits ganglions dans l'aisselle droite.

Il n'y a pas de douleurs à la pression des *épiphyses*, et l'état du malade, malgré la notion d'arthralgies anciennes, ne nous a pas permis d'envisager un examen systématique du squelette.

- 4° Les *lésions cutanées* sont très particulières. En dehors des varicosités du visage qu'explique l'éthylisme, on note une éruption de *nodules cutanés*. Presque exclusivement localisée au thorax, elle consiste en une centaine d'éléments d'aspects différents. Sur les membres inférieurs, on ne note que de rares éléments et à la face, au niveau de la narine droite, une lésion complexe faite d'infiltration cutanée et de varicosités surajoutées.

Le caractère essentiel est la *localisation dermohypodermique*, — ce sont des nodules peu saillants et étalés; leur taille varie des dimensions d'une lentille à une pièce de 2 francs. Il existe cependant dans le dos un placard légèrement surélevé atteignant les dimensions d'une paume de main.

Leur coloration est également variable, non modifiée par la pression; certains sont rosés, la plupart violacés, quelques-uns brunâtres ou même dépigmentés. Au-

cun n'est ulcéré. Ils sont prurigineux et des lésions de grattage se surajoutent par places.

Le caractère le plus insolite de cette éruption est sa chronicité. Le malade est formel sur ce point. Les lésions cutanées remontent à plus de 2 ans; d'emblée les nodules auraient été nombreux. *L'éruption a, à plusieurs reprises, régressé, mais toujours incomplètement.*

EXAMEN HÉMATOLOGIQUE

- 1° *L'hémoculture* pratiquée lorsque la fièvre atteignait 39°5, est restée stérile.
- 2° *Les réactions sérologiques de la syphilis* sont toutes négatives.
- 3° Un dosage d'urée a montré *une azotémie à 0,70.*
- 4° Le temps de coagulation est de 5', la coagulation normale, le temps de saignement de 9', le signe du lacet est négatif.
- 5° Une première numération globulaire pratiquée le 26 janvier 1942, montre :

— Hémoglobine	89 %
— Globules rouges	3.760.000
— Globules blancs	21.000

Formule sanguine :

— Polynucléaires neutrophiles.	2 %
— Eosinophiles	0 %
— Basophiles	0 %
— Lymphocytes	2 %
— Moyens lymphocytes	5 %
— Grands lymphocytes	4 %
— Plasmocytes	1 %
— Grandes ^e cellules mononu- cléées atypiques :	
— à noyau ovalaire	70 %
— à protoplasme plus foncé ..	4 %
— éléments à noyau bilobé —	12 %

Deuxième numération globulaire pratiquée le 28 janvier 1942, montre :

— Hémoglobine	78 %
— Globules rouges	4.020.000
— Globules blancs	22.000

Formule sanguine :

— Polynucléaires neutrophiles.	2,5 %
— Eosinophiles	0 %
— Basophiles	0 %
— Lymphocytes	3 %
— Moyens lymphocytes	4 %
— Grandes cellules mononu- cléées atypiques :	
— à noyau ovalaire	72,5 %
— à protoplasme plus foncé ..	3 %
— à noyau bilobé	12 %

Troisième numération pratiquée le 31 janvier 1942, montre :

— Hémoglobine	98 %
— Globules rouges	4.560.000
— Globules blancs	46.000

La ponction sternale pratiquée le 27 janvier 1942 montra :

— Les grandes cellules mononucléées :	
— à noyau ovalaire	71,4 %
— à noyau lobé	18,9 %
— à protoplasma plus foncé ..	2,5 %
— Lymphocytes moyens	1,5 %
— Granulocytes et Polynu- cléaires neutrophiles	0,4 %
— Plasmocytes	1,0 %
— Normoblastes	4,3 %

Le splénogramme a donné des résultats suivants :

— Grandes cellules mononucléées :	
— à noyau ovalaire	68 %
— à noyau lobé	12 %
— à protoplasma plus foncé ..	1,3 %

— avec quelques granulations	
dans le protoplasma ...	0,6 %
— Lymphocytes	9,4 %
— Moyens mononucléaires ...	3,3 %
— Monocytes	0,7 %
— Plasmocytes	1,3 %
— Polynucléaires neutrophiles	2,7 %
— Polynucléaires basophiles..	0,7 %

ÉVOLUTION

Sous l'influence des soins locaux, lavage de la bouche à l'eau oxygénée, applications de bleu de méthylène, nettoyage à la pince des zones sphacéliques, l'état buccal s'améliore en partie, les douleurs deviennent moins vives, et la fièvre tombe en lysis pour atteindre 37°6 le 31 janvier au soir, veille de la mort.

Cette amélioration des signes buccaux et infectieux contraste avec l'aggravation de l'état général, la prostration devient extrême, le pouls reste accéléré, la diurèse est médiocre, la tension artérielle est basse et la mort survient le 1^{er} février 1942 avec une élévation thermique à 39°6.

Immédiatement après la mort on prélève un nodule cutané pour examen microscopique qui montre :

La peau elle-même est tout à fait normale. L'hypoderme présente de larges plaques de grandes cellules mononucléées, surtout massées autour des glandes sudoripares. Vaste infiltration hypodermique extrêmement profonde, descendant dans la graisse pour constituer de larges nappes. L'infiltration englobe les follicules pileux. En se rapprochant du derme, elles deviennent moins compactes et plus discrètes. Plus près de l'épiderme, elles sont encore plus disséminées.

AUTOPSIE

Pratiquée le 3 février 1942.

Le corps est celui d'un obèse, le pannicule adipeux est épais.

Abdomen. — A l'ouverture de l'abdomen s'écoule une sérosité assez abondante, l'épiploon apparaît noirâtre.

Le foie, d'aspect congestif, de teinte rouge carminé, de surface régulière, est énorme. Il pèse 3 kg. 300. A la coupe, l'aspect rappelle celui du foie muscade.

La rate est énorme, 0 kg. 975, rouge foncée, légèrement diffluyente. A la coupe, on note un infarctus blanc.

Le pancréas apparaît normal; les reins sont normaux.

Thorax. — A l'ouverture du thorax, on constate à la base droite un peu de liquide et un épaissement de la plèvre.

De même, le péricarde contient un peu de sérosité et présente un aspect dépoli.

Le cœur est normal.

Les ganglions sont normaux. Il n'existe en particulier aucune adénopathie mésentérique, périaortique et médiastinale.

EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE

La moelle osseuse examinée au niveau d'une côte. — La moelle riche en éléments cellulaires présente un aspect assez homogène, les éléments sont représentés uniquement par des globules rouges d'une part et des grands éléments mononucléés d'autre part très abondants, volumineux, à noyau occupant les 2/3 de la cellule, ovalaire, réniforme ou à lobes plus prononcés, sans nucléoles, à chromatine finement granuleuse, à protoplasme légèrement basophile. Malgré le polymorphisme nucléaire de ces éléments, ils semblent bien ressortir à la même forme cellulaire. Le système réticulo-endothélial de la moelle ne montre aucun signe d'hyperplasie.

Le foie. — La structure générale du foie n'est pas modifiée.

Les cellules hépatiques sont normales; on aperçoit quelques granulations pigmentaires dans certaines de ses cellules, qui sont parfois binucléées. On note une abondante infiltration par de grandes cellules mononucléées, particulièrement au niveau des tissus conjonctifs des espaces portes, et de veines sus-hépatiques. Les capillaires intertrabéculaires sont dilatés et bourrés de globules rouges et de grandes cellules mononucléées. Le système réticulaire et particulièrement les cellules de Kupffer présentent un aspect normal. L'infiltration de l'organe par les grandes cellules mononucléées est si importante qu'elle dissocie par places complètement les travées hépatiques.

La rate. — Homogénéisation de la rate. On note une congestion très intense. Les corpuscules de Malpighi, centrés par une artériole, ne montrent qu'une petite couronne de lymphocytes. La plus grande partie de la coupe est occupée par une vaste nappe de sang et de grandes cellules mononucléées très volumineuses. Présence de quelques lymphocytes et plasmocytes.

Le système réticulaire ne montre aucun développement anormal.

Le péricarde présente une congestion intense et un épaississement important. Les vaisseaux sont très dilatés, et bourrés de globules rouges. Infiltration régulière par des grandes cellules mononucléées.

Le poumon. — La plèvre est épaissie, riche en capillaires, et présente une légère infiltration par des grandes cellules mononucléées.

Le poumon lui-même est fortement congestionné. Les capillaires sont dilatés. Dans les alvéoles, on note une desquamation endothéliale importante. Pas de globules rouges dans les alvéoles. Autour de quelques capillaires, couronnes de grandes cellules mononucléées, à noyau un peu irrégulier. Quelques petits nodules autour des capillaires.

En résumé, il s'agit de l'observation d'un sujet ancien syphilitique, qui a présenté pendant deux ans des accidents cutanés d'un type particulier, sans aucun signe fonctionnel, avec seulement des poussées fébriles évoluant par périodes et accompagnées d'une asthénie intense nécessitant l'arrêt du travail.

Un épisode aigu de quelques semaines vient terminer brutalement cette longue histoire clinique.

DISCUSSION ANATOMO-CLINIQUE

De nombreux points particuliers apportent à ce cas son originalité.

Au point de vue clinique, le caractère le plus important de ce syndrome est son évolution en deux périodes. Une première, durant environ deux ans, marquée par une asthénie, s'accroissant de temps à autre et nécessitant l'arrêt du travail, des douleurs articulaires du type rhumatoïde et une dermatose chronique, marquée par l'apparition assez rapide de nombreux nodules cutanés, localisés à peu près exclusivement au niveau du thorax, de la face et des membres inférieurs. Tel était l'état de notre malade jusqu'au mois de janvier 1942. A cette époque, un nouvel accident vient de se produire qui commence la deuxième période de sa maladie — une stomatite ulcéro-nécrotique, accompagnée d'une fièvre à 40° et d'une asthénie extrême. L'allure de cette affection, nous rappelle grossièrement une leucémie chronique, terminée par un épisode aigu.

Dans ce tableau clinique émergeait un certain nombre de points particuliers :

1° La prédominance, l'importance et l'ancienneté des accidents cutanés.

2° La gravité des phénomènes ulcéro-nécrotiques des muqueuses buccales.

3° L'hépatomégalie très marquée. Le bord inférieur du foie descend à 9 travers de doigt au-dessous des fausses côtes sur la ligne mamelonnaire droite. Sa surface est lisse. Le bord supérieur affleure le 5° es-

pace intercostal. De consistance ferme, il est sensible à la palpation.

4° La rate est également très augmentée, son bord inférieur atteint la ligne bisiliaque, sa surface est régulière. Elle est très peu sensible à la palpation.

5° Les ganglions, par contre, sont de volume normal.

6° Les épiphyses sont indolores à la pression malgré la notion des arthralgies anciennes.

7° Le caractère des signes généraux et de la courbe fébrile.

*
**

Quant à l'hématologie, elle nous apporte des résultats très intéressants; trois hémogrammes ont été faits entre le 24 janvier et le 1^{er} février.

La première numération globulaire nous donne les résultats suivants :

Le nombre de globules rouges est légèrement diminué. On ne note ni anisocytose, ni poikilocytose. Le taux de l'hémoglobine est également abaissé, mais moins que celui des globules rouges d'où valeur globulaire 1,1. Il s'agit donc d'une légère anémie à tendance hyperchrome.

Quant aux globules blancs, on note une hyperleucocytose de 21.000.

L'étude de la formule blanche est particulièrement instructive. Le fait dominant, est la présence d'un gros pourcentage de grandes cellules mononucléées, qui constituent 86 % du chiffre global des globules blancs, soit 18.060 par mm³. Par contre, le taux des granulocytes est si diminué, qu'on peut dire qu'il s'agit d'une véritable *agranulocytose*. Ce sont les polynucléaires neutrophiles en nombre de 2 %, soit 420 par mm³, qui constituent la totalité des granulocytes, les basophiles et les éosinophiles étant absents. Cette agranulocytose explique l'apparition des accidents buccaux.

Les mononucléaires normaux en proportion de 13 % se divisent de la façon suivante : les lymphocytes 2 %, soit 420 par mm^3 , les moyens lymphocytes 5 %, soit 1.050 par mm^3 , et les grands lymphocytes 4 %, soit 840 par mm^3 . On note une diminution de plus de moitié des mononucléaires par rapport à l'état normal.

*
**

Comme nous l'avons dit déjà, le taux des grandes cellules nononucélées étant très important, il nous semble fort intéressant de décrire un de ces éléments. *Notre description concerne une des cellules rencontrées dans la moelle sternale.*

Elle se présente comme un élément mononucléé, à noyau volumineux et à protoplasme abondant. Son diamètre est variable, les plus petits éléments présentent un diamètre de 16 μ , les plus grands de 24 μ . Les plus nombreux sont ceux dont les proportions varient entre 16 μ et 20 μ . La forme générale est ovalaire, arrondie, ou d'aspect amiboïde.

Le noyau est volumineux, de dimension de 10 μ à 16 μ . Il est disposé très souvent assez excentriquement. Sa forme est le plus généralement ovalaire, mais souvent échancrée ou même assez fortement lobée, évoquant l'aspect de celui d'un monocyte. Peu coloré, homogène, il contient un fin réseau chromatinien prenant une coloration rouge violacée avec le colorant de May-Grünwald-Giemsa. Le réticulum chromatinien apparaît particulièrement dans les cellules dont le noyau est en caryolyse. Les nucléoles y sont exceptionnels. On observe quelques figures de karyokinèse.

Le protoplasme, assez abondant, présente une teinte générale gris-bleutée; il est finement spongieux, légèrement plus teinté à sa périphérie. Sa teinte est d'autant plus foncée, que la cellule est plus petite. Quelques éléments parmi les plus petits, présentent un

protoplasme nettement plus basophile. Il faut noter la présence de quelques zones plus foncées dans le plasma. On n'y voit ni granulations azurophiles ni inclusions.

Leucocytes, 12.000 par mm³ de sang.

Le même élément observé dans le sang paraît plus mûr. Son protoplasma est moins bleu et plus gris, le noyau est plus coloré, chromatine plus dense, se rapprochant beaucoup d'un monocyte. On a trouvé quelques très rares éléments qui ont l'aspect typique du monocyte adulte. Leur diamètre est de 12 μ -20 μ . Le noyau volumineux est peu coloré, ne contenant pas de nucléole distinct. Le réseau chromatinien est très fin. Sa forme ovale est le plus souvent réniforme ou lobulaire. Le cytoplasme, d'un bleu-gris, contient généralement de très fines granulations azurophiles.

En comparant les résultats du deuxième hémogramme avec le premier, nous constatons une élévation un peu paradoxale du taux de l'hémoglobine et de globules rouges. Par contre, le nombre de globules blancs semble ne subir qu'une augmentation peu sensible. La formule blanche, dans son ensemble, est peu modifiée. C'est surtout lors de la troisième numération globulaire, effectuée la veille de la mort, que nous notons une brutale et considérable augmentation de globules blancs. Il faut remarquer, que dans l'espace de 3 jours, le taux de globules blancs de 22.000 est monté à 46.000, donc il a dépassé le double du chiffre de la 2^e numération.

*
**

L'étude du myélogramme, très intéressant, le montre franchement pathologique. En effet, il s'éloigne de la normale, aussi bien qualitativement que quantitativement.

Qualitativement, il est pathologique, par l'apparition des éléments anormaux, d'un diagnostic très délicat et qui ne devraient pas y exister. Ces éléments sont représentés par de grandes cellules mononucléées, dont les caractères particuliers ont été exposés antérieurement.

Quantitativement, ce qui frappe, c'est le nombre des grandes cellules mononucléées. En effet, leur pourcentage est si élevé — 92,6 % — qu'il constitue la presque totalité des éléments de la moelle. Les éléments normaux de la moelle, constitués par des : polynucléaires neutrophiles, plasmocytes, lymphocytes et normoblastes, ont subi une forte diminution qui porte surtout sur les granulocytes.

Quant au splénogramme, il est également anormal et présente les altérations du même ordre que le myélogramme. D'abord, c'est l'existence de grandes cellules mononucléées, qui constitue l'élément le plus important. Ce sont des cellules pathologiques identiques à celles trouvées dans la moelle. Puis, ce qui domine, c'est le pourcentage très élevé de ces éléments atteignant 82 % des cellules nucléées de la rate. Par contre, le nombre des cellules normales est réduit considérablement.

Un examen anatomo-pathologique très complet, grâce à l'autopsie, nous a apporté des résultats d'une valeur considérable. Si au point de vue macroscopique, il ne nous a rien donné de particulier, l'aspect des organes étant assez banal, par contre l'étude histologique des pièces anatomiques a été beaucoup plus instructive. Ce qui nous frappe au premier abord, et qui constitue l'élément dominant, c'est une abondante infiltration de tous les organes par les grandes

cellules mononucléées, identiques à celles que nous avons déjà vues dans le sang. Parmi les organes les plus infiltrés, il faut citer surtout le foie et la rate. Les poumons, la plèvre, le péricarde ne présentent qu'une infiltration moyenne.

En outre, il faut noter l'existence de lésions, surtout au niveau de la rate et du foie. La structure habituelle du parenchyme splénique, est complètement détruite et modifiée. A son niveau, également, on note plusieurs foyers hémorragiques. L'importance de l'infiltration du foie se traduit par une véritable dissociation des travées hépatiques.

Dans l'ensemble, tous les organes sont fortement modifiés et présentent une congestion très intense.

En terminant cette étude, notons que l'augmentation élective de volume du foie et de la rate peut être expliquée par une véritable inondation, par les grandes cellules mononucléées, prédominante surtout au niveau de ces deux organes. Il y a vraiment une opposition franche entre l'aspect des tissus hépatique et splénique, qui sont véritablement farcis de grandes cellules mononucléées et l'image histologique des autres parenchymes où l'infiltration est importante mais non aussi prédominante.

ETUDE NOSOGRAPHIQUE CRITIQUE

L'observation que nous rapportons, pose un difficile problème de discussion anatomo-clinique.

Par certaines particularités cliniques, elle s'apparente au mycosis fongoïde; d'autres caractères la rapprochent des réticulo-endothélioses malignes, sur lesquelles on a récemment beaucoup insisté; enfin, elle peut être considérée comme une leucémie aiguë.

Ce sont ces discussions anatomo-cliniques que nous aborderons tout d'abord.



Le mycosis fongoïde est une affection rare, se présentant sous des aspects cliniques très particuliers.

C'est à ALIBERT qu'on doit le mérite d'avoir individualisé cette mystérieuse affection et d'en faire une entité morbide. Peu après lui, BAZIN, dans son étude détaillée, nous donne le tableau clinique complet de cette dermatose. Les remarquables travaux de VIDAL et BROcq aboutissent à l'isolement d'une forme clinique de mycosis fongoïde, forme à tumeurs d'emblée. Depuis, de nombreuses recherches et publications se sont multipliées. Parmi les plus intéressantes, il faut citer les récents travaux de MARGAROT et SABATIER sur le polymorphisme clinique initial du mycosis fongoïde, ceux de LAPIÈRE dans lesquels l'auteur essaye de faire une classification dans ce groupe d'affections. D'autre part, le même auteur étudie les tumeurs du mycosis fongoïde au point de vue histolo-

gique. Dernièrement, PAUTRIER, WORINGER et CHOROZAK insistent sur la forme à tumeurs d'emblée, et veulent en faire une entité anatomo-clinique. Dans un article récent, publié en 1926 sous le titre « *Dermatoses d'origine hématologique* », MM. WEISENBACH et LE BARON ont à nouveau repris la question du mycosis fongoïde. Ils en décrivent 3 aspects cliniques, dont le premier, le plus fréquent, rappelle assez bien notre observation, en raison de l'importance de l'atteinte cutanée. C'est pourquoi nous y insisterons tout d'abord.

D'après ces deux auteurs, « il se présente sous trois aspects cliniques différents : Dans la forme commune, qui est la succession de trois stades : érythème, infiltration et tumeur, le début est très insidieux. Le prurit est parfois le signe précoce précédant les éruptions de plusieurs mois ou même d'années, mais il est souvent tardif et son intensité n'a rien de régulier; il est souvent intermittent, accompagnant les efflorescences cutanées et disparaissant avec elles.

« Les éruptions prémycosiques sont très polymorphes. Il n'y a pas un, mais des érythèmes prémycosiques et, dans cette symptomatologie irrégulière et mêlée, on ne saurait trouver des éléments caractéristiques de l'origine; d'autre part, elles apparaissent et rétrocedent sans cause apparente et sont, en général, prurigineuses. On peut observer des plaques disséminées, de dimensions variables, de couleur brune ou rougeâtre, de contour bien ou mal limité, parfois polycyclique, de surface eczématiforme : leur aspect est celui de parakératoses psoriasiformes avortées (BROCCQ). Parfois, les lésions sont celles d'une dermatose classée (lichen plan urticaire, pityriasis rubra pilaris) et le diagnostic en est bien délicat.

« Mais le plus souvent ce sont des plaques rouges ou roses, superficielles, un peu infiltrées, leur surface est quadrillée et recouverte de fines squames rappellent l'aspect du parapsoriasis en plaques de Brocq.

D'autres éruptions sont vésiculeuses ou bulleuses, rappelant le Dühring. Ces lésions peuvent durer de huit à douze ans, sans aucun signe spécifique. HALLOPEAU a décrit une localisation initiale qui resterait isolée un ou deux ans.

« A la phase d'état, avec les lésions de grattage, excoriations, prurigo, lichénification, qui peuvent s'infecter, apparaissent les plaques eczématiformes infiltrées, soit sur la peau saine, soit par transformation des plaques déjà décrites.

« L'aspect est alors spécial, les téguments sont pris dans leur presque totalité, surtout la face qui est souvent le siège principal des lésions : la peau est comme bigarrée de plaques irrégulières de formes et de dimensions, isolées ou confluentes à contour plus ou moins bien tracé, de coloration variable, rose, rouge bistre ou jaune pâle, les plaques sont séparées les unes des autres par des zones de peau apparemment saine (les nappes claires de Leredde) précieuses pour le diagnostic, la surface tantôt sèche et squameuse, tantôt eczémateuse et suintante, parfois croûteuse, tantôt plane, tantôt infiltrée et saillante, donnant à la pression du doigt la sensation capitonnée d'un œdème profond.

« La périphérie des plaques est aussi infiltrée, c'est la zone d'accroissement. Une région peut être tuméfiée en masse, le plus souvent la face, qui présente un aspect de lèpre, avec œdème diffus, rouge-brique du front, des sourcils du nez et des oreilles, pouvant parfois s'établir avec une brusquerie extrême, le malade se réveillant défiguré, mais qui disparaissent aussi rapidement. A ce stade, cheveux, poils tombent souvent, les ongles usés présentent des troubles trophiques.

« Enfin paraissent les tumeurs, rarement sur peau saine, de règle sur les plaques qui se limitent et se surélèvent parfois jusqu'à se détacher de la peau, sur laquelle la tumeur semble posée. Il s'agit de sail-

lies mamelonnées circulaires, ovalaires ou en fer à cheval du volume d'une cerise, noix ou d'un œuf, de teinte rouge vif ou sombre, parfois violacée ou blanche. Parfois apparaît une ulcération par ramollissement central, ulcération grisâtre, sanieuse, à fond irrégulier; souvent sa surface est granuleuse, bourgeonnante, son bord constitué par un épais bourrelet. Ces tumeurs, ulcérées, ou non, peuvent se résorber spontanément sans trace ou en laissant une cicatrice blanche et souple avec une aréole pigmentée.

« Deux autres aspects sont plus rares: la forme érythrodermique réalise le type de « l'homme rouge » de HALLOPEAU: érythrodermie exfoliante généralisée, scarlatinoïde et prurigineuse, à surface sèche, à téguments épaissis, formant bourrelets au niveau des plis. Cet état peut durer des années avec bon état général, puis surviennent adénopathies, fièvre, tumeurs et cachexie.

« Dans la forme à tumeurs d'emblée de BROCC, les tumeurs se développant soit sur la peau saine, soit sur les taches fixes ovales ou arrondies, plates ou un peu saillantes, elles figurent des croissants ou des arcs de cercle et subissent l'évolution ordinaire.

« Dans les trois formes, les muqueuses sont rarement lésées (érosions, tumeurs). Par ailleurs, les ganglions sont parfois un peu gros, mais indolores et élastiques et on a pu trouver des tumeurs mycosiques dans divers organes (foie, rate, poumon, muscles). Il n'y a pas de formule sanguine spécifique, parfois éosinophilie, parfois réaction myéloïde, souvent rien.

« L'évolution générale demande des années, avec des rémissions et des rechutes plus ou moins espacées: la cachexie, ou une infection tue le malade au bout de deux à vingt ans. Le traitement radiothérapique aide aux rémissions, mais on ne peut encore parler de guérison totale: la forme commune semble moins maligne que les deux autres. »

En comparant notre observation à ce tableau clini-

que, il faut noter qu'en apparence une analogie assez étroite existe entre les éléments cutanés du mycosis fongoïde et la dermatose présentée par notre malade.

En effet, comme dans le mycosis fongoïde, cette dermatose est constituée par des nodules cutanés très nombreux; il s'agit des plaques infiltrées, assez bien limitées, séparées par des zones de peau saine, étalées, peu saillantes. Leurs dimensions sont très variables, oscillant entre celles d'une lentille et d'une paume de main. Le plus grand élément localisé dans le dos est représenté par un placard, qui est légèrement plus saillant que les autres. Ce qui constitue le caractère essentiel, c'est l'aspect bigarré de cette éruption. En effet, nous y voyons toute une gamme de teintes : décolorée, violacée, brunâtre. A la palpation, on a l'impression que l'infiltration est assez superficielle et ne dépasse pas le derme. Le prurit existe et est assez intense pour justifier les lésions de grattage.

Mais à côté des signes qui plaident en faveur du mycosis fongoïde existent d'autres, qui étant d'une grande importance, ne nous permettent pas d'émettre ce diagnostic.

Tout d'abord, *la topographie de l'éruption* est différente de celle de mycosis fongoïde. En effet, dans cette dermatose, la région la plus fréquemment atteinte par l'éruption est la face. Le nombre et le caractère des éléments défigurent le visage, ce qui ne se voit pas dans notre cas. Chez notre malade, le maximum de lésions existe au niveau du thorax, tandis que sur la face il n'y a qu'un seul nodule. Puis, à la pression, on n'a pas la sensation de consistance capitonnée des nodules.

Contre l'hypothèse de mycosis, il faut ajouter encore un fait : aucun des éléments n'est ulcéré, chose très rare dans cette affection.

Mais jusqu'ici nous n'avons discuté que des signes

cliniques, dont la valeur est grande mais non décisive.

En effet, le diagnostic de mycosis fongoïde repose en grande partie sur les examens histologiques et ceux du laboratoire.

Au cours de cette dermatose, la formule sanguine n'a rien de constant, ni spécifique. Tantôt on note une éosinophilie, parfois une réaction myéloïde assez nette, très souvent aucune modification. Ce caractère l'oppose à notre observation, où la formule sanguine se trouve fortement modifiée par le taux élevé de grandes cellules mononucléées, ce qui lui donne l'aspect monotone et traduit une atteinte profonde des centres hématopoïétiques.

Enfin le caractère essentiel de diagnostic nous paraît résider dans l'aspect anatomique et surtout histologique des éléments cutanés.

Dans le mycosis fongoïde on observe en effet des grandes cellules qui rappellent celles rencontrées dans les lésions cutanées de notre malade.

Ce sont de grandes cellules mononucléées claires, rondes, ou légèrement ovalaires. Leur cytoplasme est abondant, un peu plus pâle, dans des éléments volumineux. Le noyau est clair, disposé excentriquement le plus souvent. Sa forme est ovale ou réniforme. Le réseau chromatinien est assez fin et forme un dense réticulum; les nucléoles y sont fréquents. Comme nous le voyons, les analogies ne manquent pas avec la grande cellule mononucléée de notre observation.

Notamment, sa grande taille, sa forme, ovale ou ronde, son cytoplasme abondant, plus pâle dans des grands éléments, le noyau volumineux, de forme ovale ou échancrée, le plus souvent excentrique, la présence de figures de karyokinèse constituent autant d'éléments communs. Ce qui les différencie, c'est le caractère phagocytaire de la grande cellule du mycosis fongoïde.

Mais l'élément capital de diagnostic tient essentiel-

lement dans le *polymorphisme cellulaire caractéristique du mycosis fongoïde*, comme y insistent encore WEISSENBACH et LE BARON :

« La lésion caractéristique est la présence dans un réseau adénoïde d'un infiltrat cellulaire considérable et très polymorphe : on trouve mêlées entre eux et aux cellules fines du réseau, des lymphocytes, des éosinophiles, des polynucléaires, des plasmocytes, des mastzellen, des cellules géantes, des cellules spéciales très grandes, dont certaines sont les « mycosiszellen » et dont l'origine semble réticulaire; la prédominance de certains éléments fait penser à une prédominance de réaction myéloïde, lymphoïde ou histiocytoïde, mais le polymorphisme existe toujours. »

L'infiltration cutanée de notre observation, examinée sous le microscope, a donné un résultat tout à fait opposé à l'image histologique classique des lésions du mycosis, que nous venons d'exposer. En effet, la monotonie des infiltrats des grandes cellules mononucléées, qui constituent l'élément essentiel des lésions cutanées, n'a rien de commun avec le polymorphisme habituel de mycosis.

Au total, le cas que nous rapportons ne nous paraît pas devoir être considéré comme étant un mycosis fongoïde.

M. le Docteur BOLGERT, assistant du Professeur SEZARY, qui a bien voulu examiner nos coupes, au point de vue dermatologique, a éliminé la possibilité de mycosis fongoïde, à cause de l'absence complète de polynucléaires, dans l'infiltrat cutané. A son avis, l'allure générale et un certain degré de vascularite semblent rapprocher cette lésion des réticulo-endothélioses malignes.

Notre observation est donc très difficile à classer, les frontières de ces affections n'étant pas toujours très nettes. C'est cette même difficulté que nous allons retrouver dans l'étude des réticulo-endothélioses malignes.

*
**

Les réticulo-endothélioses malignes ou histiocytomatoses forment un groupe d'affections encore très mal connu et dont l'étiologie nous échappe. Etant donné cet état de choses, nous ne reprendrons donc pas ici dans le détail les classifications proposées dans la littérature, puisqu'aucune n'a de bases solides et n'est suffisante. Il nous semble en effet que les efforts dans ce sens devraient être précédés par des recherches sur l'origine de ces divers processus morbides sans quoi aucun groupement logique n'est possible.

Nous rappelons ici que les premières tentatives d'un classement ont été entreprises par EBSTEIN. Après lui, UEHLING et GUICHARD ont essayé de simplifier la classification d'EBSTEIN.

Depuis quelques années, de nombreuses études ont été consacrées à ce sujet. Nous passerons rapidement sur celles d'ASCHOFF, FERRATA et GUGLIEMO, CARREL et NAEGLI, pour reprendre avec quelques détails les travaux les plus récents, en particulier la belle monographie d'OBERLING et GUÉRIN, parue en 1934 dans *Le Sang*. Ces auteurs divisent le cadre des réticulo-endothélioses en deux grands groupes, dont chacun comprend plusieurs affections.

Le premier est le groupe de réticulo-endothélioses pures, qui englobe :

1. La réticulose aiguë avec purpura du nourrisson;
2. La réticulose aiguë de l'adulte;
3. La réticulose chronique, à prédominance spléno-hépatique;
4. Les lymphoréticuloses.

Le second est celui des réticuloses et réticulo-endothélioses associées.

Dans ce cadre, l'auteur fait entrer les syndromes constitués par association de réticuloses et de diffé-

rents processus leucémiques, notamment la leucémie à monocytes, leucémie lymphoïde et myéloïde.

D'après cette nouvelle classification d'OBERLING et GUÉRIN, n'entrent pas dans le cadre des réticulo-endothélioses ni les histiocytomatoses macrophagiques ou de blocage comme la maladie de GAUCHER ou de NIEMANN-PICK, ni les histiocytomatoses d'origine proliférative ou inflammatoire comme la maladie d'HODGKIN. Leur aspect anatomo-clinique étant tout à fait différent de celui de notre observation, nous ne voyons pas d'intérêt de les discuter ici.

Par contre, notre cas se rapproche beaucoup par plusieurs points de certaines affections hépato-spléno-ganglionnaires de pronostic redoutable, groupées justement par OBERLING et GUÉRIN dans leur étude.

Nous allons donc passer en revue d'abord la réticulose aiguë avec purpura du nourrisson, puis la réticulose aiguë de l'adulte, groupées par ces auteurs dans le chapitre des réticuloses pures.

La réticulose aiguë avec purpura du nourrisson, dont le premier cas a été rapporté par LETTERER, se présente comme une affection d'allure septicémique, rapidement mortelle. Le plus souvent, elle frappe les jeunes enfants entre le 3^e et le 21^e mois.

La maladie débute généralement d'une façon brutale par le purpura, la fièvre élevée et une tuméfaction des ganglions et de la rate. L'état général est d'emblée très grave, évoquant l'allure d'une septicémie. La durée moyenne de cette affection est de quinze jours à onze semaines et l'évolution se fait fatalement vers la mort.

Les examens du sang pratiqués dans plusieurs cas ont montré une anémie moyenne, une leucocytose variant entre 11.000 et 26.000, une lymphocytose allant jusqu'à 75 % et une monocytose maxima à 9 %. A l'autopsie, la rate était toujours volumineuse et on notait la fréquence des foyers hémorragiques et nécrotiques. Le foie était également hypertrophié. Le

tissu lymphoïde présentait une tuméfaction générale, surtout marquée dans le domaine du système lymphatique intestinal. Les lésions cutanées étaient du type purpurique.

« L'examen histologique montre une prolifération intense des éléments réticulaires dans la rate, les ganglions, les amygdales, le thymus. Les cellules réticulaires proliférées sont volumineuses, sphériques ou polygonales par pression réciproque, elles sont tassées les unes contre les autres et rappellent de très près les cellules typhiques. Ces éléments forment des plaques très étendues qui remplacent le tissu lymphoïde et se trouvent souvent modifiées par les hémorragies et des nécroses secondaires. Dans le foie, on note généralement une stéatose massive des cellules parenchymateuses et les cellules réticulaires proliférées constituent çà et là des nodules comparables aux foyers typhiques avec nécrose centrale. Enfin les modifications cutanées, telles qu'elles ont été décrites par LETTERER, par ROUSSY et OBERLING, sont très particulières.

« Dans le domaine des foyers purpuriques, le derme montre des infiltrations périvasculaires formées surtout par des histiocytes; elles occupent de préférence les couches superficielles du corps papillaire, et elles sont tantôt discrètes, tantôt très marquées, formant de véritables nappes qui soulèvent l'épiderme. L'épiderme qui recouvre ces foyers montre de la parakératose, de la spongiose ou de la nécrose. » (OBERLING.)

De cette forme anatomo-clinique se rapprochent beaucoup deux observations publiées récemment par WALLGREN, dans lesquelles l'auteur rapporte 2 cas de réticulo-endothéliose chez des enfants de 4 mois et de 2 ans.

Si cet aspect anatomo-clinique ne nous rappelle notre cas que de très loin, le seul signe commun résidant dans l'allure septicémique, tandis que le tableau histologique est entièrement différent du nôtre, par

contre la *réticulose aiguë de l'adulte*, dans les observations d'UGRIUMOW, de REINSTORFF, de TERPLAN et MITTELBACH, revêt une allure cliniquement tout à fait superposable au cas que nos études.

En effet, « on note dans ces cas un syndrome infectieux aigu avec hépato-splénomégalie; le nombre des leucocytes est normal ou augmenté (36.000 dans le cas d'UGRIUMOW), mais il existe notamment une lymphocytose relative (jusqu'à 70 %) et parfois une monocytose (46 % dans le cas d'UGRIUMOW). L'ensemble des symptômes rappelle la fièvre typhoïde, mais dans le cas d'UGRIUMOW, ce diagnostic fut finalement écarté et remplacé par celui de *réticulose*. L'évolution, dans les cas décrits, a été fatale et la durée totale de la maladie ne dépasse guère cinq ou six semaines.

« L'examen histologique montre, comme dans les *réticuloses aiguës de l'enfant*, une prolifération diffuse d'éléments réticulaires de la rate, du foie et de quelques groupes ganglionnaires. Les cellules proliférées prennent le type de gros macrophages. » (OBERLING et GUÉRIN.)

Mais, si les accidents cliniques, l'allure infectieuse, les caractères du foie et de la rate rappellent tout à fait cet aspect clinique, en revanche, nous trouverons dans l'étude histologique de notre cas des différences importantes. Elles nous paraissent découler d'une part de l'étude des grandes cellules mononucléées comparées aux éléments du tissu réticulo-endothélial, aux histiocytes, et d'autre part de la réaction réticulo-endothéliale elle-même.

En effet, une première question se pose : la grande cellule mononucléée de notre observation ressemble-t-elle aux éléments d'origine réticulo-endothéliale ou non? Nous tâcherons de répondre à cette question en faisant une comparaison entre la cellule en question et le groupe des éléments réticulo-endothéliaux, en

particulier le plasmocyte, la cellule de Turck et les histiocytes.

Quant au petit plasmocyte, son aspect est entièrement différent de celui de notre cellule. D'abord c'est un élément qui a tous les caractères d'une cellule adulte et normale. Plus petit, il renferme un noyau peu volumineux, ce qui l'oppose à la cellule de notre observation. Puis sa structure, au lieu d'être finement réticulée, est au contraire assez grossière; la chromatine forme des amas, séparés les uns des autres assez régulièrement par des taches claires de mêmes dimensions.

Son cytoplasme est également différent. Les colorants ordinaires le colorent en bleu outremer. Enfin, dans les plasmocytes, on rencontre assez fréquemment une zone chromophile péri-centro-cellulaire.

En somme, le plasmocyte constitue un élément qui ne ressemble en rien à notre grande cellule mononuclée. De même la cellule de Turck, ou cellule d'irritation, considérée comme une forme jeune de plasmocyte, semble s'éloigner beaucoup de notre cellule.

Les caractères qui les rapprochent ne sont pas nombreux.

Le premier c'est leur immaturité. En effet, toutes les deux constituent des cellules pathologiques et, comme telles, ont une grande taille, le noyau jeune et volumineux. La structure chromatinienne est finement réticulée. Ce qui les différencie c'est surtout la basophilie assez marquée du cytoplasme des cellules de Turck et la présence à peu près constante d'une tache claire située au centre de la cellule.

*
**

Enfin on pourrait rapprocher notre cellule du groupe des histiocytes.

L'histiocyte proprement dit ne paraît pas non plus avoir beaucoup de ressemblance. Il se distingue de

notre grande cellule mononucléée d'abord par sa taille qui varie entre 30 μ et 35 μ , puis par sa forme qui est très souvent irrégulière. Le noyau est généralement très pâle et la structure chromatinienne est difficile à voir. Il contient fréquemment des nucléoles.

Le cytoplasme abondant se colore en bleu ciel par les colorants ordinaires. Enfin, ce qui constitue le caractère distinctif le plus important, c'est l'existence des enclaves, formées par des débris cellulaires, dans le cytoplasme des histiocytes.

*
**

Un autre élément appartenant lui aussi au groupe des histiocytes comparé à notre cellule, présente de grandes différences.

Il s'agit d'un élément très volumineux, rencontré dans divers états pathologiques, en particulier au cours des myélomes, et qui renferme un gros noyau disposé excentriquement. Ce noyau se colore fortement et sa structure est généralement impossible à voir. Le cytoplasme prend une teinte d'un violet très caractéristique. Sa structure est légèrement grumeleuse. Les vacuoles y sont fréquentes.

*
**

Enfin des différences importantes (noyau foncé, de situation centrale) séparent notre grande cellule mononucléée de certains grands éléments histiocytaires, rencontrés dans différentes affections, et qui sont peut-être un aspect dégénératif.

*
**

En somme, la comparaison de la cellule de notre observation aux éléments réticulo-endothéliaux nous montre que malgré un certain nombre de points com-

muns les différences sont trop importantes pour qu'on puisse conclure à une parenté plus étroite.

Pour pouvoir rapprocher notre cas du groupe des réticuloses malignes, il ne suffit pas d'étudier les caractères de la grande cellule mononucléée, et de la comparer aux éléments libres de système réticulo-endothélial. Admettons même que, malgré les différences si nombreuses, notre cellule, s'éloignant des autres à la suite d'un processus morbide particulier, soit quand même d'origine réticulaire, pour qu'on puisse classer notre observation dans le cadre des réticuloses malignes, il nous faut répondre encore à une autre question très importante : est-ce que le système réticulo-endothélial dans notre cas était modifié ou non ?

A cette question l'étude histologique fournit une réponse nette : « Le système réticulaire et particulièrement les cellules de Kupfer présentent un aspect normal. »

En se basant sur plusieurs observations, classées dans le groupe des réticuloses, nous pouvons dire que là où le nombre des éléments libres réticulo-endothéliaux était augmenté, leur système d'origine était toujours fortement modifié. Cette modification se traduisait par une prolifération diffuse du tissu réticulo-endothélial dans tous les organes où il existe, et en particulier au niveau du foie, de la rate, des ganglions, et même de la peau.

En résumé, bien que de plusieurs points cliniques et certaines particularités de la cellule de notre observation s'approchent des réticuloses et particulièrement de la réticulose aiguë de l'adulte « d'OBERLING et GUÉRIN », de nombreuses différences n'en subsistent pas moins.

Les mêmes difficultés persistent, comme nous allons le voir en passant en revue le groupe des leucémies : de la leucémie myéloïde, lymphoïde et de la leucémie à monocytes enfin.

*
**

Un tableau infectieux aigu, avec une stomatite ulcéro-nécrotique, évoluant rapidement vers la mort, est un élément commun à de nombreuses hémopathies. Dans sa thèse, PATTE insiste de nouveau sur ce point. En effet, les manifestations bucco-pharyngées sont très fréquentes, surtout au cours des affections sanguines qui s'accompagnent d'une baisse considérable du taux des granulocytes. en particulier au cours des leucémies aiguës, des angines à monocytes. et de l' « agranulocytose ». Les manifestations ont une forte tendance ulcéro-nécrotique. Elles peuvent être le premier signe révélateur de diverses hémopathies. Comme nous le voyons, ce tableau est donc commun à plusieurs affections.

Dans notre cas, on aurait pu le considérer comme l'élément accompagnant une poussée aiguë au cours, soit d'une leucémie lymphoïde. soit d'une leucémie myéloïde.

*
**

Nous n'insisterons pas ici sur la *leucémie lymphoïde* ou plus exactement sur les poussées aiguës au cours d'une leucémie lymphoïde. Cette forme de leucémie, en effet, nous paraît la plus éloignée de notre observation.

Les caractères communs à la leucémie lymphoïde et à notre syndrome se résument en quelques points seulement.

Le premier est constitué par l'existence d'une splénomégalie, qui d'ailleurs est trop considérable pour une leucémie lymphoïde.

Le deuxième plus important est représenté par la dermatose chronique et prurigineuse de notre malade, qui pourrait être rapprochée des lymphodermies disséminées. Puis, le caractère monotone de la for-

mule blanche pourrait, à un examen rapide, faire penser à une leucémie lymphoïde, d'autant plus que la majorité des éléments est constituée par des mononucléaires.

Mais les caractères différentiels sont beaucoup plus nombreux et plus importants que les signes énumérés ci-dessus.

Tout d'abord, il faut noter l'absence totale chez notre malade d'adénopathies, aussi bien superficielles que profondes, signe cardinal et très précoce d'une leucémie lymphoïde. Puis les mononucléaires de notre observation, trouvés dans le sang et dans la plupart des organes, n'ont aucun des caractères des cellules lymphoïdes et en particulier du lymphocyte et du moyen mononucléaire. Ces derniers éléments sont toujours plus petits, leur noyau est assez foncé, le cytoplasme peu abondant en général est basophile.



Par ailleurs, une poussée aiguë au cours d'une leucémie lymphoïde diffère par presque tous les points de tableau anatomo-clinique de notre observation.

A part le syndrome infectieux et la stomatite ulcéro-nécrotique qui sont communs à tous les deux, on note une absence totale chez notre malade aussi bien de l'anémie que des hémorragies, signes si classiques des poussées aiguës.

Puis, au moment où la leucémie chronique se transforme en forme aiguë, on note normalement des modifications importantes de la formule blanche. La monotonie disparaît et se trouve remplacée par un aspect plus polymorphe. Jusqu'ici les éléments lymphoïdes adultes constituaient la grande majorité des mononucléaires. Dès la poussée aiguë, on trouve dans le sang une prédominance des éléments jeunes, en particulier des lymphoblastes des cellules de la série

myéloïde et même des éléments très jeunes, se rapprochant de la cellule primordiale.

Les différences étant d'une très grande valeur, ce n'est donc certainement pas au cadre des leucémies lymphoïdes qu'appartient notre observation.

*
**

Plus délicate est la discussion du cadre des *leucémies myéloïdes*. Au premier abord, en se basant surtout sur les signes cliniques, il nous avait semblé que notre malade présentait une poussée aiguë terminale au cours d'une leucémie myélogène chronique.

Ces faits, sur lesquels P.-E. WEIL et ISCH WAHL ont attiré l'attention, se produisent soit spontanément, soit sous l'influence de la radiothérapie. Un syndrome comparable à une leucémie aiguë, s'installe avec anémie profonde, hémorragies multiples, fièvre élevée, asthénie grave et amaigrissement rapide. Pour P.-E. WEIL, l'apparition de tumeurs au cours d'une leucémie myélogène serait symptomatique de la transformation aiguë. Le plus souvent ces tumeurs sont ganglionnaires, réalisant le syndrome spléno-adénique de la leucémie myélogène de P.-E. WEIL et ISCH WAHL; plus rarement elles sont cutanées.

Dans le cas que nous rapportons, de nombreux éléments cliniques étaient en faveur de cette hypothèse.

Tout d'abord, la longue histoire de notre malade précédant d'environ deux ans l'épisode aigu terminal. Pendant cette période extrêmement insidieuse, il présentait de l'asthénie qui s'aggravait par moments, des douleurs osseuses du type rhumatoïde très particulières.

D'autre part, l'examen clinique nous apportait plusieurs arguments d'une certaine valeur, qui pouvaient plaider en faveur de cette hypothèse.

Le premier, c'est la splénomégalie importante que présentait notre malade. La rate, en effet, était très

volumineuse, débordant les fausses côtes de 6 travers de doigt sur la ligne mamelonnaire gauche.

Le second était constitué par l'absence d'adénopathies. Il faut rappeler qu'au cours d'une leucémie myéloïde, les ganglions sont le plus souvent tout à fait normaux.

Comme troisième argument, on pourrait citer l'existence d'une hépatomégalie, qui n'était accompagnée ni d'ascite, ni de circulation collatérale, ni d'ictère.

Enfin l'épisode aigu pourrait être considéré comme une poussée aiguë terminale.

Mais contre l'hypothèse de leucémie myélogène s'élève un nombre considérable de signes qui ne sont guère négligeables.

Au premier rang, il faut placer l'absence totale de cellules de la série myéloïde, non seulement dans le sang, mais aussi dans la moelle.

Puis l'aspect de la formule blanche de notre malade diffère entièrement de celui des leucémies myélogènes. Au cours de ces leucémies, la formule est ordinairement assez bigarrée; on y trouve surtout une prédominance de polynucléaires et myélocytes neutrophiles, mais les deux autres types de granulocytes, c'est-à-dire les éosinophiles et les basophiles, sont également plus nombreux qu'à l'état normal.

Contrairement à cet aspect, la formule de notre malade est très monotone, la plupart des éléments étant constituée par des grandes cellules mononucléées.

Par ailleurs, la transformation aiguë d'une leucémie myéloïde chronique se caractérise par l'apparition dans le sang des myéloblastes cellules-mères des granulocytes, de sorte qu'entre les cellules souches et la cellule définitive, qui est le polynucléaire, on voit toutes les formes intermédiaires. Par contre, dans la formule de notre malade on trouve d'une part les grandes cellules mononucléées très nombreuses, et

d'autre part les cellules normales adultes du sang; cet aspect réalise l'hiatus leucémicus qui, pour NAEGELI, est caractéristique des leucémies aiguës d'emblée et non des poussées aiguës au cours des leucémies chroniques.

De même, le nombre de leucocytes dans notre cas (46.000) est nettement inférieur au chiffre habituel des leucémies myéloïdes (100.000 à 700.000 et même davantage).

Quant à l'anémie et aux hémorragies, éléments constants au cours des poussées aiguës, elles sont également défaut chez notre malade.

En considérant le pour et le contre de cette hypothèse il nous semble que la plupart des arguments plaide contre la possibilité d'une poussée aiguë au cours d'une leucémie myélogène, aussi nous n'y insisterons pas davantage.

Si plusieurs caractères de la grande cellule mononucléée qui infiltrait tous les organes et dont le taux dans le sang était si important se rapprochent de certaines formes atypiques de myéloblastes, c'est donc au cadre des leucémies aiguës, qu'on pourrait, hématologiquement parlant, rattacher notre observation.

C'est le chapitre le plus important de notre travail que nous allons maintenant développer.



Le groupe des *leucémies aiguës* comprend des faits cliniques et surtout hématologiques assez analogues à notre observation.

Ce groupe d'affections est connu depuis relativement peu de temps. C'est seulement à la fin du siècle dernier que, dans ses remarquables travaux, EBSTEIN a réussi à isoler du groupe des formes chroniques des leucémies une variété tout à fait spéciale et autonome, la leucémie aiguë. Quelques années plus tard, FRAENCKEL a démontré que la cellule rencontrée dans le sang était un élément pathologique. Depuis, de nombreuses recherches et travaux ont été entrepris surtout par SABRAZES et EHRLICH, dans le but de préciser l'origine de cette hémopathie. Dans sa thèse, publiée en 1910, BOUDET conclut que la cellule de la leucémie aiguë est une cellule embryonnaire; depuis cette date tous les auteurs s'accordent sur ce fait. Puis les publications très nombreuses se sont multipliées, les unes insistant sur le polymorphisme clinique et hématologique, les autres essayant de préciser la nature de cette affection. Dans ces dernières années de nouvelles études très intéressantes ont paru dans la littérature médicale parmi lesquelles il faut citer tout d'abord celles de FIESSINGER, d'AUBERTIN et GRELLETY-BOSVIEL et de P.-E. WEIL.



La leucémie aiguë est une affection très polymorphe, aussi bien au point de vue clinique qu'hématologique. Aussi il est très difficile de tracer un schéma qui engloberait la totalité des signes rencontrés au cours de cette affection. Sans discuter les diverses formes de la leucémie aiguë, nous tâcherons de décrire ici ce syndrome dans sa forme la plus commune « classique » si on peut le dire.

Le début de l'affection est extrêmement variable. Le plus généralement, comme y insiste BOUDET, il est assez insidieux et dure de deux à trois semaines, marqué par une lassitude, anorexie, amaigrissement et anémie s'aggravant rapidement.

Mais le début brutal, évoquant l'allure d'un syndrome infectieux sévère n'est pas rare.

A côté de ces deux modes les plus fréquents, il faut noter que très souvent l'affection débute par un symptôme unique, qui peut être, soit une stomatite ulcéro-nécrotique, soit une angine rappelant la diphtérie, soit une hémorragie subite et inattendue.

A la période d'état, deux signes cardinaux dominent la scène; d'un côté les phénomènes bucco-pharyngés, de l'autre côté les hémorragies.

Quant aux signes bucco-pharyngés, les stomatites sont beaucoup plus fréquentes que les angines. Ces dernières, la plupart du temps, sont dues à l'extension des lésions buccales sur les piliers, les amygdales et le pharynx.

La stomatite de la leucémie aiguë est habituellement très grave.

De la bouche s'exhale une odeur fétide et sphacélique. La muqueuse buccale est sèche et la langue est recouverte par un enduit blanchâtre ou noirâtre, dû aux hémorragies.

L'examen de la bouche met en évidence les lésions qui prédominent au niveau des gencives. Elles débuent en général sur le maxillaire inférieur à la hauteur des molaires. Rapidement, elles deviennent grisâtres et se ramollissent. Un suintement hémorragique continu ne tarde pas à s'installer, surtout autour des collets des dents, où les gencives se décollent. Puis les lésions se recouvrent d'un enduit blanchâtre ou noirâtre, par un suintement sanguin. Elles peuvent se gangréner et se détacher par lambeaux, en laissant de larges plaques ulcérées.

Les hémorragies constituent le deuxième signe capital des leucémies aiguës.

Elles peuvent être multiples et très importantes, quelquefois réduites à peu de chose.

Leur siège est très variable suivant les cas. Tantôt il s'agit d'épistaxis, tantôt d'hématurie, d'hémoptysie ou d'hémorragie cérébrale. Un signe qui est très fréquent, c'est le purpura; il existe rarement seul, plus souvent il est associé aux autres hémorragies.

Un autre signe d'une grande valeur diagnostique est l'atteinte grave de l'état général. Le plus souvent, l'aspect de l'affection évoque celui d'un syndrome infectieux grave, avec fièvre qui oscille aux environs de 39°-40°, asthénie profonde et pâleur marquée, de sorte qu'il peut prêter à confusion si d'autres signes ne sont pas encore apparus. L'examen clinique, en dehors de la bouche, donne relativement peu de chose.

La rate est, en général, augmentée de volume, mais d'une façon modérée. Au contraire, si l'affection se prolonge, elle peut atteindre des dimensions considérables, son bord inférieur affleurant l'ombilic. Sa consistance est assez ferme. La palpation peut être douloureuse.

Quant au foie, il est très souvent hypertrophié, mais toujours en moindre degré que la rate.

Les ganglions sont rarement normaux. Tous les groupes ganglionnaires peuvent être touchés, mais le plus fréquemment on note des adénopathies cervicales et sous-maxillaires.

La pression du sternum et des os longs est douloureuse; souvent on note même des douleurs spontanées.

*
**

Mais en réalité le tableau clinique est rarement aussi complet et les difficultés de diagnostic sont sou-

vent grandes. Dans des cas douteux, seul l'examen hématologique est capable de résoudre le problème. Il est donc d'une importance capitale.

L'étude quantitative des leucocytes ne présente pas beaucoup d'intérêt. En effet, les variations très grandes peuvent se voir, allant des formes subleucémiques, même leucopéniques, aux formes avec leucocytose considérable.

L'étude qualitative des globules blancs est autrement importante.

La formule blanche de la leucémie aiguë est très particulière. A côté des cellules normales et adultes du sang, c'est-à-dire des polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et mononucléaires, on voit des cellules immatures, indifférenciées. Les éléments normaux sont en général fortement diminués en nombre; cette baisse porte surtout sur les polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles, tandis que les lymphocytes et les mononucléaires subissent une diminution relativement peu sensible. C'est surtout avec les progrès de la maladie que le taux des cellules normales diminue en faveur des cellules indifférenciées qui, à la période terminale, peuvent atteindre 80 %, et même 98 % du chiffre total des leucocytes.

Quant à la cellule de la leucémie aiguë, il n'y a rien de plus variable que son aspect qui diffère non seulement suivant les cas, mais aussi suivant les méthodes de coloration.

Aussi il est très difficile et même impossible de décrire tous les types cellulaires observés jusqu'à présent. Un seul caractère leur est commun, le caractère pathologique. Ce fait prouve que les centres hémato-poïétiques d'origine sont profondément touchés. Le caractère pathologique de ces éléments rend difficile le classement de ces cellules, et la précision exacte du système qui leur donne naissance.

Au point de vue des globules rouges, l'anémie plus ou moins marquée est de règle dans la leucémie ai-

guë. Assez légère au début, elle s'aggrave rapidement avec les progrès de la leucémie, pour arriver, dans certains cas, aux environs d'un million à la phase terminale.

*
**

Les caractères communs aux leucocytes aiguës et à notre observation sont assez nombreux. Mais les différences sont aussi importantes.

Tout d'abord, *l'histoire de notre malade paraît être plus ancienne*. L'épisode aigu ne semble pas être isolé. D'après ce que nous dit le malade, le début réel de ses troubles a précédé d'environ deux ans la poussée terminale aiguë. Aussi il est impossible de faire abstraction à cette phase et de ne prendre en considération que le dernier accident.

D'ailleurs, l'examen clinique nous vient en aide. Les caractères du foie, de la rate et des lésions cutanées prouvent que l'évolution devait être assez longue. Dans les leucémies aiguës, le volume du foie et de la rate n'est jamais aussi considérable, parce qu'elles durent trop peu de temps.

Quant à l'hématologie, par certains points, elle rapproche beaucoup notre cas des leucémies aiguës, par d'autres au contraire elle l'en éloigne considérablement.

Si la présence des cellules embryonnaires dans le sang et les organes est tout à fait caractéristique des leucémies aiguës, par contre l'absence totale de l'anémie ne nous permet pas d'admettre cette hypothèse et complique extrêmement le problème.

Mais avant de conclure, la discussion doit porter surtout sur la nature de la cellule.

A ce sujet, dans de nombreuses observations de leucoses aiguës, on avait vu les différences d'interprétations selon les auteurs.

Pour les uns, la leucémie aiguë est caractérisée sur-

tout par la présence de cellules embryonnaires sans qu'il soit possible de préciser la nature réelle de la cellule : lymphoblaste, myéloblaste ou monoblaste.

Pour les autres, on pourrait essayer de classer les faits avec plus de précision en prenant comme élément d'une part les caractères du leucoblaste, d'autre part les caractères des cellules sanguines normales. La grande cellule mononucléée est-elle proche du lymphoblaste, du myéloblaste, du monoblaste ou monocyte? C'est justement ce qu'il nous faut préciser maintenant.



Le *lymphoblaste* s'éloigne beaucoup de notre grande cellule mononucléée. Malgré ses caractères jeunes, il est en général assez petit, ne dépassant presque jamais 15 μ .

Le noyau est relativement grand par rapport à la cellule. Le réticulum chromatinien est gros et forme des filaments assez épais. Il se colore fortement. Ce noyau renferme souvent un nucléole, rarement plusieurs.

Le cytoplasme peu abondant prend une teinte bleue et forme autour du noyau un liseré un peu plus clair.

L'étude minutieuse de cet élément nous montre que, aussi bien l'aspect général que le noyau, le cytoplasme, en un mot tout, diffère, et ce que ce n'est pas du tout à cette cellule que nous avons affaire ici.



Il faut donc étudier avec plus de soins les deux autres cellules, c'est-à-dire le myéloblaste et le monoblaste ou monocyte.

Le *myéloblaste* se rapproche d'autant plus de notre cellule que ses formes atypiques sont fréquentes, et que certains auteurs, comme NAEGLI par exemple,

ont même décrit les myéloblastes monocytoïdes. Donc, comme nous le voyons, les difficultés d'interprétation sont souvent très grandes. Essayons cependant de faire une comparaison d'abord avec le myéloblaste normal, puis avec ses formes pathologiques.

*
**

Le myéloblaste normal se présente comme un élément qui possède tous les caractères d'une cellule jeune et, comme tel, sa taille est très grande, de 30 μ environ, son noyau est volumineux, le plus souvent arrondi, il contient souvent des nucléoles. Le réseau chromatinien est très fin.

Le cytoplasme est basophile.

Le noyau du myéloblaste est grand, rond, disposé en général au centre de la cellule. La chromatine forme un réticulum si fin qu'il est difficile de le distinguer avec les méthodes habituelles qui lui donnent une teinte homogène d'un violet clair. Mais en se servant de certaines méthodes et particulièrement de la fixation avec les vapeurs osmiques, on peut rendre visible la structure du noyau. Un des caractères les plus importants de ce noyau est la présence constante de nucléoles, qui sont souvent assez nombreux.

Le cytoplasme abondant se colore en bleu azur. Il forme une étroite bande claire autour du noyau.

Cette cellule normale est donc très différente de la grande cellule mononucléée de notre observation. Ce qui les éloigne le plus, c'est surtout la basophilie franche du cytoplasme du myéloblaste, la constance des nucléoles dans le noyau et sa grande taille.

*
**

Mais il n'en est pas de même avec des myéloblastes pathologiques qui y ressemblent beaucoup.

Les myéloblastes pathologiques se rencontrent

presque uniquement au cours des leucémies aiguës. On les désigne habituellement sous le nom de leucoblastes, — en voulant entendre par là qu'il s'agit de cellules dont ni l'origine, ni l'avenir ne sont connus. Toutefois, l'origine myéloïde de leucoblaste semble être la plus probable.

Le myéloblaste peut être pathologique de plusieurs points de vue. Ainsi on a décrit les myéloblastes anormaux par asynchronisme de la maturation du plasma et du noyau, des myéloblastes pathologiques par la taille, et enfin ceux dont l'anomalie est constituée par l'existence des inclusions particulières dans le cytoplasme.

*
**

Les plus fréquents et en même temps les plus proches du myéloblaste normal sont des éléments décrits sous le nom de cellules de Rieder. La seule anomalie de ses éléments consiste dans le fait que certaines parties de la cellule mûrissent plus vite que les autres. Ainsi on peut voir des aspects très divers, par exemple une cellule qui ressemble par tous les points à un myéloblaste normal, mais le noyau encore nucléolé commence à subir une segmentation précoce.

D'autres fois on voit le contraire : le noyau est celui d'un myéloblaste typique, tandis que le cytoplasme devenu éosinophile se charge de très fines granulations azurophiles, qui dans l'ensemble donnent une teinte bleu-mauve. C'est à cet aspect que NAEGELI a donné le nom de myéloblaste monocytoïde. Parmi tous les aspects anormaux, c'est justement cette forme qui est la plus proche de notre grande cellule mononucléée.

Par contre, les leucoblastes anormaux par leur taille, aussi bien que ceux qui renferment des inclusions particulières, s'éloignent relativement beaucoup de la grande cellule mononucléée.

Les uns, en effet, sont très petits, même moins volumineux que les hématies, et à première vue semblent être des petits lymphocytes. Ces éléments tout à fait particuliers se rencontrent fréquemment en grande abondance dans certaines formes des leucémies aiguës.

Les autres, représentés par des cellules plus grandes que les précédentes, semblent être constitués simplement d'un noyau. Ce noyau, en général, de forme ovulaire, présente à un de ses pôles une encoche. C'est seulement à cet endroit qu'on aperçoit un petit fragment du cytoplasme.

Dans d'autres cas, on observe les myéloblastes relativement peu modifiés, dans le protoplasme desquels on note la présence de petits grains azurophiles, qui s'agglomèrent quelquefois en grumeaux plus volumineux. Ces formations anormales, connues sous le nom de granulations d'AUER, sont d'après certains auteurs caractéristiques de la leucose aiguë.

Etant donné que le myéloblaste, à la suite des processus pathologiques, peut prendre des aspects très variés, la grande cellule mononucléée pourrait être rapprochée de ce groupe d'éléments.

S'agit-il alors d'une leucémie aiguë myéloblastique, ou plus exactement la cellule anormale, qui fait l'objet de cette discussion, est-elle réellement de nature myéloïde, de lignée myéloïde?

Avant d'essayer de conclure, étudions d'abord ses caractères différentiels avec le monoblaste et le monocyte.



L'étude des leucémies à monocytes est de date récente et le nombre des cas publiés est assez restreint pour que nous nous étendions plus longuement sur ces faits.

C'est en 1913 que RESCHAD et SCHILLING publient pour la première fois 2 cas sous le titre de leucémies

à monocytes. Mais il semble que bien avant eux déjà, en 1900, HAYEM et LION, en France, ont rapporté des cas, qui d'après des interprétations ultérieures peuvent rentrer dans ce groupe pathogénique. En 1915, FLEISCHMANN publie un deuxième cas de leucémie à monocytes. Dans la suite, les études très nombreuses sur l'origine du monocyte et sur le système réticulo-endothélial ont paru dans la littérature médicale. Parmi les plus intéressantes, nous citerons celles d'ASCHOFF et de BLOMM, BABES, GOUNELLE, et de MERKLEN et WOLFF.

Dernièrement, les cas de leucémies à monocytes sont devenus assez fréquents, mais la plupart des observations publiées ne résistent pas à une analyse minutieuse. Parmi les auteurs français qui les ont rapportés, nous citerons tout d'abord MERKLEN et WOLFF, MARCHAL et ses collaborateurs, WEISSENBACH, LABBÉ, GRENET, et à l'étranger BINGEL, FORKNER et ORR. Enfin récemment, l'étude expérimentale de MAS Y MAGRO sur l'origine et la morphologie du monocyte et la monographie d'OBERLING et GUÉRIN sur la pathologie du système réticulo-endothélial, ont contribué à élucider un peu cette question, qui n'est d'ailleurs pas encore résolue.

*
**

Dans le cadre des leucémies à monocytes, les formes aiguës sont beaucoup mieux connues et étudiées que les formes chroniques.

C'est une maladie qui frappe de préférence les adultes entre 20-40 ans. Le sexe masculin est plus fréquemment atteint que le sexe féminin.

Le début parfois brusque, est en général comme dans toutes les leucémies aiguës, précédé d'une période de durée variable caractérisée par de la fatigue, anorexie, amaigrissement, céphalées, etc... Puis, le début réel de la maladie apparaît. A cette période,

aux signes précédents, s'ajoutent des phénomènes bucco-pharyngés qui désormais, deviennent dominants.

Très rapidement, la phase d'état s'installe, accompagnée d'une accentuation des signes du début. En même temps, les troubles digestifs, comme les vomissements et la diarrhée, font leur apparition. Des hémorragies plus ou moins importantes peuvent s'observer; elles sont de siège variable.

L'examen clinique ne donne, en général, que peu de chose. La rate est le plus souvent augmentée de volume. Cette augmentation varie selon les cas, allant des dimensions considérables aux très modérées.

Les ganglions lymphatiques sont, le plus souvent, le siège d'une hypertrophie modérée, mais l'absence totale d'adénopathie n'est pas rare.

Au contraire, l'examen du sang est beaucoup plus intéressant.

Les globules rouges montrent, selon les cas, une diminution, soit peu marquée, soit très sensible. On peut dire que l'anémie, quel que soit son degré, existe toujours au cours d'une leucémie aiguë monocyttaire.

Quant aux leucocytes, leur nombre est rarement inférieur à la normale. Le plus fréquemment, il est augmenté, mais leur taux ne dépasse que rarement 50.000.

La formule blanche, très modifiée, montre que les éléments monocytaires sont extrêmement nombreux, surtout à la période terminale. Leur aspect est variable. Parfois, ce sont des monocytes adultes, typiques, parfois il s'agit d'éléments plus jeunes, rappelant plutôt des monoblastes ou des cellules endothéliales.

L'évolution se fait toujours fatalement vers la mort, malgré les essais thérapeutiques très nombreux, la durée totale de la maladie ne dépassant guère 4-6 semaines.

Les résultats des examens histo-pathologiques sont

extrêmement variables; mais dans la plupart des cas on note une infiltration diffuse de tous les organes par les éléments monocytaires identiques à ceux qu'on trouve dans le sang circulant. Le système réticulo-endothélial est, soit hypertrophié, soit peu ou pas modifié selon les cas et les auteurs. D'après OBERLING, « les phénomènes prolifératifs du tissu réticulaire sont, en général, peu accusés; seuls RESCHAD et SCHILLING, MERKEN et WOLFF, BOCK et WIEDE notent expressément une prolifération des éléments réticulaires ».

En somme, bien que mieux connues que les formes chroniques, les leucémies monocytaires aiguës diffèrent très souvent entre elles aussi bien par leur aspect hématologique qu'histologique. C'est pourquoi leur classement pose un problème extrêmement difficile.



A côté, existe-t-il des leucémies chroniques à monocytes? Il est difficile de le dire. Certains auteurs, comme MARCHAL, en apportent plusieurs cas. D'après son avis, les formes chroniques sont beaucoup plus fréquentes que les formes aiguës. La variété chronique constitue, selon lui, la forme la plus lente et la plus sensible aux rayons X.

LABBÉ, BOULIN et BALMUS décrivent un cas, à évolution subaiguë et insistent sur la fréquence d'une leucocytose modérée au cours de cette affection. Dans le cas particulier, le nombre de globules blancs a atteint le taux de 23.000 à la phase terminale.

WEISSENBACH, de son côté, rapporte un cas de leucémie chronique à monocytes intéressant surtout par la coexistence et prédominance d'une dermatose constituée par de l'urticaire et de l'œdème aigu circonscrit purpurique.

DENNEWALD, dans sa thèse, essaye de faire une

classification dans le groupe des leucémies monocytaires chroniques, en isolant les formes spléniques, spléno-adéniques, etc...

Enfin, en passant en revue des observations de MERKLEN et WOLFF, de OSGOOD et LYCHT, de ORR, on peut constater que les cas publiés jusqu'à présent diffèrent les uns des autres aussi bien cliniquement qu'histologiquement, au point qu'il est très difficile de dire s'il s'agit de la même entité morbide, dont les différences tiennent seulement à la diversité de formes anatomo-cliniques ou de processus morbides entièrement différents. Toutefois, la deuxième hypothèse nous semble plus probable. Ainsi on se rend compte combien le problème est complexe et que, dans l'état actuel de nos connaissances, il est tout à fait impossible de faire une description d'ensemble, puisque chaque observation est différente. MERKLEN et WOLFF ont tout de même tenté de faire un tableau d'ensemble de la leucémie chronique monocyttaire, en prenant pour base les cas publiés jusqu'à présent.

Tous ces faits ont provoqué un certain scepticisme, à ce point, que certains auteurs, à juste titre d'ailleurs, doutent de l'existence même de la leucémie monocyttaire chronique. OBERLING, par exemple, insiste particulièrement sur ce fait en disant « que dans le domaine des formes chroniques, aucun cas publié jusqu'ici ne résiste à la critique. Il faut avouer qu'il n'existe actuellement aucune observation de leucémie monocyttaire, qui puisse être considérée comme l'homologue exact des leucémies lymphoïdes ou myéloïdes chroniques ».

En un mot, il y a peu de questions dans l'hématologie qui soient plus obscures et où la confusion soit plus grande.

La conception de la leucémie chronique à monocytes est encore, comme nous l'avons vu, déjà trop vague. C'est pourquoi elle ne sera pas étudiée ici.

Au contraire, le tableau anatomo-clinique de la

leucémie monocyttaire aiguë étant mieux défini, nous permet sa discussion.

En effet, la leucémie aiguë à monocytes, telle qu'on la trouve dans la littérature, a vraiment avec notre observation un « air de famille » très accusé.

Cliniquement, le tableau infectieux sévère domine la scène au point qu'on s'est demandé s'il ne s'agit pas là d'une septicémie. Cette supposition nous a conduit à pratiquer une hémoculture qui s'est montrée négative.

Ensuite, la stomatite ulcéro-nécrotique extrêmement grave, semble également rapprocher notre cas des leucémies monocyttaires aiguës. Selon FORKNER, qui a récemment observé 6 cas de leucémie aiguë à monocytes, 1 cas de leucémie myéloïde aiguë et 1 cas de leucémie aiguë lymphoïde, une stomatite grave, à tendance ulcéro-nécrotique très accusée et pathognumonique, des leucémies monocyttaires aiguës, tandis qu'au cours d'autres variétés, les phénomènes bucco-pharyngés ne sont jamais aussi marqués et se bornent à un simple suintement hémorragique, œdème et inflammation des gencives.

Quant aux autres signes cliniques, qui rapprochent notre observation des leucémies aiguës à monocytes, notons la splénomégalie assez importante, qui d'après CLOUGH, peut être constatée dans la plupart des cas. Puis les adénopathies discrètes, surtout localisées au niveau du cou, sont également très fréquentes au cours de cette affection.

Anatomiquement, notre cas ressemble aux leucémies aiguës en général, et certaines particularités nous permettent même, comme nous le verrons dans la suite, de penser qu'il s'agit d'une leucémie aiguë à monocytes.

Comme la grande cellule mononuclée et surtout sa forme un peu plus évoluée, observée dans le sang de notre malade, présente une étrange ressemblance avec les monocytes jeunes, il nous semble intéressant

de décrire ici le monocyte et ses formes précursives et de montrer par quels caractères ils se rapprochent.

Le *monocyte adulte* constitue la plus volumineuse des cellules normales du sang. Son diamètre varie entre 12 μ -20 μ .

Le noyau est, en général, volumineux, faiblement coloré. On n'y voit pas de nucléoles avec les colorants habituels. Sa forme est le plus souvent incurvée, réniforme ou même lobée, les segments étant réunis par un mince pont. La chromatine forme des blocs de dimensions inégales, ce qui lui donne un aspect praliné.

Le cytoplasme abondant, se colore au *May-Grünwald-Giemsa* en gris-bleu, ou d'après la comparaison de NAEGELI, en « gris de ciel d'orage ». Il contient, d'une façon presque constante, de très fines granulations azurophiles, qui dans les formes normales sont à la limite de la visibilité.

La forme plus jeune du monocyte se rapproche plutôt du monoblaste. Il est un peu plus grand que le monocyte adulte.

Son noyau volumineux, par rapport à la cellule, est réniforme; on montre déjà une légère tendance à la lobulation. La chromatine forme un fin réseau. Les nucléoles y sont très rares.

Le protoplasme d'une teinte gris-bleutée assez homogène, ne contient pas de granulations visibles.

Quant au *monoblaste*, cellule-mère du monocyte, il est constitué par un élément très rare à l'état normal. C'est une cellule grande, de 25 μ environ, qui contient un gros noyau et un cytoplasme large.

Le noyau est, en général, irrégulièrement arrondi ou ovalaire. La chromatine se colore faiblement et l'aspect général du noyau est praliné. Au milieu même de ce noyau on note souvent quelques petits nucléoles centraux.

Le protoplasme abondant, est faiblement basophile,

homogène, sans qu'on puisse y voir des zones chromophobes. Il ne contient pas de granulations azurophiles.

En passant en revue le monocyte et ses précurseurs, nous voyons combien notre grande cellule mononucléée et surtout sa forme plus mûre, rencontrée dans le sang, leur ressemble. Il nous reste encore à discuter l'état du système réticulo-endothélial au cours de la leucémie monocyttaire aiguë. Le plus fréquemment, ce système est peu ou pas modifié. Dans notre observation, en effet, aucune modification n'est observée.

Mais malgré le nombre considérable de points communs, il nous semble impossible de faire ici le diagnostic d'une leucémie monocyttaire aiguë.

Un fait qui complique énormément la question, est l'existence d'une phase chronique de deux ans, et d'une dermatose très particulière, qui n'a jamais été encore observée dans les leucémies aiguës à monocytes.

*
**

Il existe donc une extrême difficulté de discussion du cas que nous rapportons. En effet, le grand pourcentage des cellules embryonnaires dans le sang et l'infiltration diffuse de tous les organes par les mêmes éléments, est caractéristique de toutes les leucémies aiguës. Peut-on apporter des conclusions plus précises et dire de quelle variété de leucémie il s'agit? Les points de vue à ce sujet diffèrent.

Certains auteurs trouvent que le diagnostic n'est pas possible, parce qu'il s'agit là des cellules dans le stade de blastes, de cellules très jeunes, qui se ressemblent beaucoup. D'autres, au contraire, pensent que les caractères du cytoplasme du noyau, le nombre de nucléoles permettent, dans une certaine mesure, de deviner l'origine. Si, en même temps que les éléments très jeunes, on trouve les formes plus évoluées (par exemple des cellules-mères, puis quelques myélocytes),

la question est énormément simplifiée et le diagnostic est en général possible.

La grande cellule mononucléée de notre cas, surtout dans sa forme plus mûre, ressemble beaucoup aux cellules du type monocyttaire. Néanmoins, ayant toujours présent dans l'esprit, qu'il ne s'agit pas là des éléments normaux, mais de cellules franchement pathologiques, il nous semble plus logique de ne les considérer comme des cellules du type monocytoïde, sans qu'on puisse affirmer leur origine. Toutefois, seules deux hypothèses nous semblent possibles ici : notre grande cellule mononucléée est, soit un élément monocyttaire, soit un myéloblaste monocytoïde de Naegeli.

Au fond, le problème dépasse le sujet de notre observation. Il fait partie de l'étude très générale de la nature du monocyte et de son origine. C'est ce que nous envisagerons dans un dernier chapitre.



La question de l'origine et de la nature du monocyte constitue un des plus obscurs chapitres de l'hématologie. Il en est de même de tout un groupe de cellules, constitué par les formes de transition d'Ehrlich, les cellules de Türk, les cellules de Rieder, les polyblastes de Maximow et beaucoup d'autres, qu'on ne sait pas où placer et dont on ne connaît pas l'origine.

Depuis un demi-siècle environ, de multiples études et travaux expérimentaux ont abouti à des résultats qui n'ont pas donné des explications suffisantes à ces divers sujets, mais qui, quand même, ont contribué à élucider un peu certaines questions.

Quant aux cellules, dont nous avons parlé ci-dessus, d'après les interprétations modernes, les formes de transitions d'Ehrlich sont considérées comme un stade évolutif du monocyte; les cellules de Türk, comme un élément réticulo-endothélial, peut-être une

forme jeune du plasmocyte; les cellules de Rieder enfin, comme des myéloblastes pathologiques rencontrés au cours des leucémies aiguës. Toutes ces interprétations sont malheureusement purement théoriques, sans bases expérimentales, qui seules sont capables de résoudre les problèmes de ce genre.

Mais à côté, existe une autre question, bien plus difficile encore et qui a été l'objet de nombreuses discussions, — l'origine du monocyte.

Les 19 théories différentes, émises afin d'indiquer le tissu matriciel et la nature du troisième élément blanc du sang, n'ont pas donné de solution définitive à ce sujet. Après 40 ans de recherches laborieuses, la discussion reste toujours ouverte et les hématologistes sont loin de se mettre d'accord.

Parmi les multiples doctrines, il en existe trois qui sont aujourd'hui considérées comme les plus importantes et qui ont de nombreux partisans. Ce sont la théorie myéloïde, lymphoïde et réticulo-endothéliale.

L'origine myéloïde du monocyte, surtout défendue par NAEGLI, SCHRIEDE et MILMAN, a été la plus généralement admise en Allemagne. Pour NAEGLI, fondateur de la théorie du néodualisme, le monocyte serait un dérivé direct du myélocyte.

Une deuxième hypothèse d'origine lymphoïde du mononucléaire granuleux, a été soutenue par BENDA, BLOOM, FORKNER, FEUILLE, MAXIMOW et LANG. Pour MAXIMOW, le monocyte du sang provient, d'une part, des polyblastes et, d'autre part, des lymphocytes — FORKNER base son point de vue sur des expériences effectuées sur les animaux. Il considère comme lieu de formation des monocytes, les ganglions lymphatiques périphériques, où les cellules primitives, indifférenciées donneraient directement des monocytes, après avoir passé par le stade de monoblastes et de prémonocytes.

Enfin, une troisième théorie, préconisée par MALORY, ASCHOFF et LANDAU, SCHILLING, NETOUSEK,

FERRATA, GOUNELLE, MERKLEN et WOLFF, KIYONO, HOUDE, NIKOLAIEFF CATANEO CUNNINGHAM, M^{re} SABIN et DOAN, attribuent au système réticulo-endothélial la faculté de donner l'origine aux monocytes.

A côté de ces trois doctrines principales, il en existe beaucoup d'autres, plus ou moins séduisantes.

MARCHAL a, dernièrement, édifié une théorie, d'après laquelle le monocyte peut provenir soit du système réticulo-endothélial, soit de lymphocytes transformés par un facteur splénique, soit enfin directement de cellules souches au cours des processus leucémiques aigus.

BANVIER, RENAUT, DOMINICI, HERZOG et MARCHAND considèrent le tissu périvasculaire et même le tissu conjonctif banal comme un système capable de donner naissance aux éléments du sang et particulièrement aux monocytes.

Enfin, il y a des auteurs qui admettent d'emblée une autonomie des monocytes adultes du sang.

En l'état actuel il est donc difficile de conclure. Il nous semble cependant que la théorie de la parenté du monocyte et des cellules de la ligne myéloïde, proposée par MARCELL, a pour elle de nombreux arguments. Il base son opinion sur des expériences extrêmement nombreuses (10 000), au cours desquelles il a pu constater qu'au point de vue biologique, le comportement des monocytes était tout à fait identique à celui des éléments myéloïdes et entièrement différent des lymphocytes. Selon cet auteur, le monocyte constitue une cellule mûre, normale du sang et non une forme intermédiaire entre le polynucléaire et le lymphocyte.

C'est peut-être l'étude d'observations anatomo-cliniques de leucémies et de réticulo-endothélioses, qui apportera un jour la solution définitive, de l'intéressant problème de l'origine et de la nature du monocyte.

CONCLUSION

Dans le service de notre Maître, M. le Professeur Henri BÉNARD, nous avons observé un état leucémique difficilement classable dans les cadres actuels.

Un homme de 33 ans présentait une *stomatite ulcero-nécrotique du type agranulocytaire* (sans adénopathie cervicale) et de fait, l'examen du sang et plus encore la ponction sternale, montraient une disparition presque complète des éléments de la série granuleuse.

Cette agranulocytose terminale était due à un *état leucémique* nettement individualisé par une leucocytose importante (21 à 46.000) et par la présence presque exclusive dans le sang, la moelle et la rate d'*éléments mononucléés atypiques*. Ce sont des éléments de *grande taille* (16 à 24 μ) de *forme ovale ou arrondie à noyau volumineux* (10 à 16 μ) et à *protoplasma abondant*. Le noyau est ovale souvent échancré ou lobé, formé d'un fin réseau chromatinien et le plus souvent sans nucléoles; le protoplasma, teinté en gris-bleu par le May-Grünwald-Giemsa, est finement spongieux; il ne contient ni granulations, ni enclaves. Si tous ces éléments ne sont pas au même degré de maturation, il est capital de remarquer qu'il n'existe aucune forme de passage avec les éléments normaux du sang, et que le reste de la formule ne montre aucune prédominance lymphocytaire, myélocytaire ou monocytaire.

Ces caractères atypiques suffiraient à conférer à cette observation une certaine originalité, mais le contexte clinique vient lui donner un caractère tout à fait insolite.

Cette leucémie apparaît comme *un épisode terminal au cours d'un syndrome spléno-hépatocutané*. Déjà la volumineuse hypertrophie spléno-hépatique implique une longue évolution, mais le trait le plus saillant réside dans l'existence d'une *éruption nodulaire disséminée sur le thorax dont le début remonte à plus de deux ans*. L'examen histologique montrait qu'ils étaient formés d'une infiltration d'éléments mononucléés analogues à ceux du sang.

Cette association singulière d'infiltration cutanée et d'épisode leucémique terminal orientait vers une affection primitivement dermatologique; il existe, en effet, des mycosis fongoïdes avec leucocytose élevée, mais en réalité les lésions cutanées sont histologiquement différentes.

Les travaux récents sur les *réticulo-histiocytoses malignes* nous ont incité à chercher quelques points de contact entre ces faits et notre cas. Il existe, en effet, dans le cadre des réticulo-endothélioses chroniques des faits présentant certaines analogies : évolution lente hépato-splénomégalie importante, mais les données de l'examen histologique ne permettent pas d'affirmer que nous soyons en présence d'une affection primitive du système réticulo-endothélial, il n'y a pas d'hyperplasie des éléments fixes et du réticulum, et les éléments mononucléés ne présentent aucun des caractères attribués aux histiocytes, il n'existe en particulier aucune tendance à la macrophagie.

Dans le cadre des leucémies, nous n'avons retrouvé

de même aucune observation présentant le même caractère chronique des lésions cutanées; certes, les auteurs américains, en particulier MERCER, ont décrit les leucémies monocytaires avec lésions cutanées d'évolution prolongée, mais il s'agissait d'érythème précédant de longs mois les formations nodulaires.

Les caractères morphologiques des éléments mononucléés de notre observation ne permettent pas de les considérer comme une cellule normale, il s'agit de formes pathologiques, ce qui rend leur identification particulièrement difficile, d'autant plus que le reste de la formule blanche ne présente pas de modification susceptible d'orienter sur le sens de cette déviation. L'aspect du noyau souvent échancré, lobé, tortillonné sur lui-même, la teinte du protoplasme, les dimensions de ces éléments et les rapports respectifs du protoplasme et du noyau permettent, dans une certaine mesure, de les rapprocher des éléments de la série monocytaire. Eléments jeunes, déjà évolués puisque le plus souvent les nucléoles sont absents, mais surtout éléments déviés dans leur évolution. Afin de ne pas préjuger de leur origine réelle, nous proposons de les appeler *monocytoïdes*.

Il existe d'ailleurs entre leucémie à monocytes et les réticulo-endothélioses des faits de passage (EWALD, SWIRTSCHESKAYA, UGRUMOW) classés selon l'importance de la leucocytose et la plus ou moins grande netteté de l'hyperplasie réticulaire par les uns dans le cadre de la leucémie monocytaire, par les autres dans celui des réticulo-endothélioses. Certains auteurs, tels BOCK et WIEDE, SACHS et WOHLWILL, tendent à confondre ces deux affections dans un même cadre. Tout récemment, JANBON, CHAPTAL, SARRAN

et CAZAL dans sa thèse, ont groupé certains faits de réticulo-endothélioses sous le nom de réticulose histio-monocytaire.

En réalité, les cadres actuels sont encore imprécis, les observations rares et difficilement groupables, et tant que de nouveaux documents ne seront pas venus éclairer la nature du syndrome que nous avons observé, nous proposons de le considérer comme une *leucoblastose monocytoïde chronique avec nodules cutanés et syndrome agranulocytaire terminal*.

Vu	Vu
Le Doyen,	Le Président de Thèse,
BAUDOUIN	BENARD

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- BÉNARD (H.), Mlle TISSIER, RIVET, LEHELLE, HUTINEL, FIESSINGER, AUBERTIN et TZANCK. — Maladies du sang.
- BLOOM. — L'origine et la nature du monocyte. (*Folia Haemat.*, 1928, v. 34.)
- BOCK (E.), WIEDE (K.) — Contribution à l'étude des réticulo-endothélioses leucémiques. (*Virchow's Archiv für pathologische anatomie und physiologie*, 1930, v. 276, pp. 553-586.)
- BOUDET. — Etude anatomo-clinique de la leucémie aiguë. (*Thèse*, Paris, 1910.)
- BOULENGER (P.). — Réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne. (*Thèse*, Paris, 1941.)
- CHAPTAL (J.) et CAZAL (P.). — Réticulose histio-monocytaire à trois épisodes : adénopathie isolée apyrétique, polyadénopathies fébriles, syndrome hépato-splénomégalique terminal, avec déglobulisation et fièvre élevée. (*Le Sang*, 1942, nr. 4, pp. 231-236.)
- CORNIL, DE VERNEJOL et PAILLAS. — La leucémie aiguë monoblastique. (*Progrès Médical*, 11 janvier 1936.)
- DENNEWALD (F.). — Leucémies chroniques à monocytes. (*Thèse*, Paris, 1938.)
- FIESSINGER (N.) et BROUSSOLLE. — Etude biologique de la cellule indifférenciée des leucémies aiguës. (*Ann. Méd.*, 1921, p. 115.)
- FLEISCHMANN. — Deuxième cas de leucémie à monocytes. (*Folia Haemat*, 1915, vol. 20.)
- FORKNER (C.). — Diagnostic différentiel anatomo-clinique

- des leucémies aiguës. (*Arch. of Int. Med.*, janvier 1934, nr. 1.)
- GRACIUNEAMU (A.) et CALALB (G.). — Poussée monocyttaire au cours d'une leucémie myaloïde chronique accompagnée d'hypertrophies ganglionnaires. (*Le Sang*, 1931, p. 397.)
- GOUNELLE (H.). — Contribution expérimentale à l'histogénèse du monocyte à partir du système réticulo-endothélial. (*Thèse*, Strasbourg, 1927.)
- GRENET (H.), LEVENT (R.) et ISAAC-GEORGES (P.). — Trois cas de leucémie aiguë à monocyte chez l'enfant. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 novembre 1933, nr. 29, pp. 1353-1362.)
- HAYEM et LION. — A propos de trois cas de leucocythémie à globules blancs mononucléaires. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 mars 1900.)
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.) et BALMUS (G.). — Anémie pernicieuse aiguë et leucémie à monocytes. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 mai 1934, nr. 18, pp. 762-766.)
- Sur un cas de leucémie subaiguë à monocytes. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 mai 1934, nr. 18, pp. 766-771.)
- LAMBIN (P.). — Le diagnostic des leucémies aiguës. (*Bruelles Méd.*, 1938, vol. 18.)
- LION et PERNET. — De la leucémie à mononucléaires clairs. (*Arch. Mal. Cœur*, avril 1927, nr. 4.)
- MALLARMÉ (J.). — Etude du myélogramme. (*Thèse*, Paris, 1937.)
- MARCHAL (G.), BARGETON et MAHOUDEAU. — Sur huit cas de leucémie chronique à monocytes. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 décembre 1933.)
- MARCHAL (G.), SOULIÉ et MAHOUDEAU. — Sur un cas de leucémie à monocytes. (*Le Sang*, 1933, p. 199.)
- MARCHAL (G.) et BARGETON. — Difficultés de diagnostic entre maladie de Hodgkin et leucémie à monocytes. (*Le Sang*, 1933, p. 321.)
- MARCHAL (G.), LEMOINE et BLOCH-MICHEL. — Leucémie

chronique à monocytes sans splénomégalie ni adénomégalie. (Soc. d'Hématologie, 5 mai 1934.)

MARCHAL (G.), Mlle BRUN et GRUPPER. — Hypertrophie du thymus. Leucémie monocyttaire aiguë. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 décembre 1934.)

MAS Y MAGRO (F.). — Etudes sur le monocytes. (*Le Sang*, 1937, pp. 565-605, n° 6.)

MERKLEN et WOLFF. — Monocytes, monocytoses, leucémies à monocytes. (*Presse Méd.*, 2 février 1927, nr 10.)

— Les monocytoses en clinique. (*Revue de Méd.*, 1927, nr. 8.)

— Leucémie à monocytes. (*Revue de Méd.*, 1928, n° 2.)

— Eléments de diagnostic différentiel entre la leucémie chronique à monocytes et les autres leucémies chroniques. (*Arch. Mal. Cœur*, 1928, n° 3.)

MERKLEN, GOUNELLE et KABAKER. — Hémogénie d'aspect banal comme premier stade d'une leucémie aiguë. (*Soc. Méd. Hôp.*, 1934, p. 71.)

MERKLEN. — Le système réticulo-endothélial. (*Paris Méd.*, 28 juillet 1928.)

METTER et PURVIANCE. — Leucémie sans leucocytose, sans splénomégalie. (*Arch. of Inter. Méd.*, 1937, vol. 60, p. 459.)

NAEGELI (O.). — Les maladies du sang et leur diagnostic. (Berlin, 1919.)

OBERLING (C.) et GUÉRIN. — Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. (*Le Sang*, 1934, nr. 8.)

OSGOOD. — Leucémie monocytique. (*Arch. of Int. Med.*, juin 1937, vol. 59, p. 931.)

PATTE (A.). — Contribution à l'étude des affections sanguines révélées par des accidents buccopharyngés. (*Thèse*, Paris, 1934.)

PAYENNEVILLE (Y.) et CAÏLLIAN (F.). — Etude d'un cas de leucémie cutanée de forme mixte avec généralisation secondaire et syndrome leucémique aigu terminal. (*Annales de Dermatologie*, 1930, p. 844.)

- RESCHAD et SCHILLING. — Ueber eine neue Leukämie durch echterübergangs form. (*Münch. Med. Woch.*, 1913, vol. 60.)
- RIMBAUD (L.), SERRE (H.) et CAZAL (P.). — Leucoblastose leucopénique avec réticulose. (*Le Sang*, 1924, n° 1, pp. 26-34.)
- TOURAINE. — Un cas de leucémie chronique à type splénique et à gros lymphocytes. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 juillet 1910.)
- WALLGREN (A.). — Deux cas de réticulo-endothéliose. (*Nordisk Medicin.*, vol. 3, 1939.)
- WAYSON et WEIDMAN. — Réticulose aleucémique. (*Arch. of Dermat. and Syph.*, novembre 1936, vol. 34, p. 755.)
- WEISSENBAACH, BOURDILLON, MARTINEAU et DAVID. — Leucémie aiguë à monocytes. (*Le Sang*, 1933, n° 4, p. 371; *Le Sang*, 1933, n° 4, p. 371.)
- WEISSENBAACH, MARTINEAU, RAULOT-LAPOINTE. — Urticair et œdème aigu circonscrit purpuriques récidivants, chez un homme atteint de leucémie à monocytes. (*Bull. Soc. Française de Dermat. et Syph.*, juillet 1929, p. 657.)
- WEISSENBAACH. — Leucémie chronique à monocytes avec manifestations cutanées (monocytodermies). (*Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 22 décembre 1933, p. 1658.)
- WEIL (P.-E.) et ISCH-WALL. — Un cas de leucémie myélogène chronique. avec poussée terminale de tumeurs cutanées et leucémie aiguë. (*Soc. Méd. Hôp.*, 1931, p. 84.)
- Les leucémies à tumeurs. (*Le Sang*, 1931, p. 513.)
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
OBSERVATION	15
Discussion anatomo-clinique	25
Etude nosographique critique	31
— Le mycosis fongoïde	31
— Les réticulo-endothélioses malignes	38
— Les leucémies lymphoïdes	45
— Les leucémies myéloïdes	47
— Les leucémies aiguës	50
CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE	73
TABLE DES MATIÈRES	77

IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux
